

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**  
**Facultad de Medicina**

**Departamento de Anatomía y Medicina Legal**



**TESIS DOCTORAL**

**Cáncer de Tiroides**

**Parámetros diagnósticos correlación  
con parámetros analíticos**

**Autora:** Cristina Ponce Herrera

**Director:** Prof. D. Pablo Salinas Sánchez

Málaga, 2015



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Cristina Ponce Herrera

 <http://orcid.org/0000-0002-9812-9245>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

A Javier, Rodrigo y Sofía



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# AGRADECIMIENTOS

Es importante para mí destacar la ayuda y colaboración de todas las personas que, de una manera u otra, me han ayudado a hacer posible que este proyecto de tesis se llevara a cabo:

- Al Director de la tesis Prof. Dr. Pablo Salinas por ayudarme a que definitivamente ponga fin a estos años de esfuerzo
- Al Dr. Damián Zamorano alma del proyecto, de quien tanto he aprendido estos años y sigo aprendiendo cada día.
- Al Servicio de Informática del Hospital Xanit, Alberto, Carlos, Toñi, Nando y Fran por su inestimable ayuda.
- A Mar por su entrega, dedicación y paciencia ya que sin ella el análisis estadístico no hubiera sido posible.
- A Joana Pons a quien debo gran parte de la revisión bibliográfica, por su amabilidad y disponibilidad.
- Al Prof. Dr. Alfredo Matilla, incansable y entusiasta maestro que cada lunes nos sigue dando lecciones con cariño y de quien he aprendido que nunca hay que perder la ilusión ni la sonrisa.
- Al Dr. Daniel Prieto compañero de tardes, a quien debo el impulso definitivo para continuar una tarea que daba por perdida.
- A Concha por animarme a seguir una ilusión.
- Al Prof. Dr. José Pedro de la Cruz por su inestimable ayuda y apoyo, por su confianza en mí ya que sin él este proyecto tampoco hubiera sido posible.
- A Miguel Cantero, compañero y amigo que siempre está ahí cuando le necesito.
- A la Dra. Eva Rivada, por ser esa mano amiga solícita donde las haya.
- A Paco Godoy y Ana Guerrero, que con su buena disposición y trabajo siempre me lo han hecho más fácil todo.
- Al Dr. Ignacio Álvarez, que siempre ha apoyado que funcionemos dentro del Hospital como una unidad de Diagnóstico y Tratamiento, intentando que todo se resuelva con la mayor prontitud.
- Al equipo del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen Macarena donde me formé como residente, especialmente al Dr. Juan Castro, y a Rocío Iglesias, que me alentaron para comenzar un proyecto de tesis doctoral.
- A mi familia, por su paciencia y apoyo en todo momento, tanto a mis padres, Pedro y Pilar, como a mis hijos Rodrigo y Sofía, a los que adoro.
- A Javier, mi marido, por ser como es y apoyarme en cada momento.
- Y a todas aquellas personas que de una forma u otra (compañeros, pacientes, amigos y familiares) han ido depositando su granito de arena para completar este proyecto.
- A todos ellos, MIL GRACIAS.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA.....	14
1.2. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	17
1.3. CAPTACIÓN DE YODURO .....	21
1.4. SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA .....	23
1.5. YODACION DE LA TIROGLOBULINA.....	23
1.6. ACOPLAMIENTO DE LAS YODOTIROSINAS.....	24
1.7. TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS EN SUERO .....	26
1.8. DEGRADACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS. ....	26
1.9. MECANISMO DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS A NIVEL CELULAR.....	28
1.10. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	28
1.11. FISIOPATOLOGIA DEL TIROIDES.....	29
1.11.1. Metabolismo del yodo .....	29
1.11.2. Exceso de yodo y función tiroidea.....	31
1.12. ENFERMEDADES DEL TIROIDES .....	31
1.13. TRATAMIENTO .....	36
1.14. INCIDENCIA DE CANCER DE TIROIDES .....	38
1.14.1. Los factores de riesgo que pueden contribuir al aumento de la incidencia del cáncer de tiroides .....	42
1.14.1.1. Radiación .....	42
1.14.1.2. Los niveles de TSH e ingesta de yodo. ....	46
1.14.1.3. Los niveles de TSH y tiroiditis autoinmune. ....	47
1.14.1.4. Los nódulos tiroideos.....	48
1.14.1.5. Peso corporal y resistencia a la insulina.....	49
1.14.1.6. Dieta, estilo de vida, y los contaminantes ambientales .....	50
1.15. TIPOS DE CANCER DE TIROIDES.....	53
1.15.1. Tumores de tiroides .....	53
1.15.2. Estadificación del cáncer de tiroides.....	83
1.15.3. Técnicas de diagnóstico por imagen .....	93
1.15.4. Tratamiento del CDT .....	96
1.15.4.1. Tiroidectomía.....	96
1.15.4.2. Aplicación postquirúrgica de radioyodo (I-131).....	100
1.15.4.3. Seguridad radiación .....	117
1.15.4.4. Tratamiento hormonal sustitutorio.....	121
1.15.4.5. Factores pronósticos.....	121

2.	JUSTIFICACIÓN .....	131
3.	OBJETIVOS .....	141
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	145
4.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE CLÍNICA .....	147
4.1.1.	Número de enfermos y lugar de procedencia .....	147
4.1.2.	Datos recogidos de la historia clínica para su posterior análisis .....	147
4.1.3.	Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo .....	149
4.1.4.	Dosis con intención ablativa de I131 administradas .....	150
4.1.5.	Tratamiento ablativo con I-131 tras cirugía .....	151
4.1.5.1.	<i>Dieta baja en yodo</i> .....	154
4.1.6.	Técnica de determinación analítica suero de Tg y AcTg .....	157
4.1.6.1.	<i>Determinación de Tg</i> .....	157
4.1.6.2.	<i>Anticuerpos antitiroglobulina</i> .....	159
4.1.7.	Técnica de adquisición de imágenes e interpretación .....	160
4.1.8.	Valoración del éxito del tratamiento .....	169
4.1.9.	Análisis estadístico .....	171
4.1.10.	Aspectos éticos y legales .....	172
5.	RESULTADOS .....	175
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	179
5.1.1.	Tiempo transcurrido desde la cirugía al tratamiento ablativo .....	185
5.2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES .....	187
5.3.	DIFERENTES CLASIFICACIONES POR ESTADIO .....	194
5.4.	CLASIFICACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGOS (adaptada del Consenso Europeo 2006).....	199
5.4.1.	Tumores de muy bajo riesgo .....	199
5.4.2.	Tumores de bajo riesgo.....	202
5.4.3.	Tumores de alto riesgo .....	204
5.5.	PACIENTES CON RCT PREVIO AL TRATAMIENTO ABLATIVO.....	206
5.6.	PACIENTES SIN RCT PREVIO AL TRATAMIENTO ABLATIVO.....	208
5.7.	RELACIÓN ENTRE RCT POSTABLACIÓN CON RADIOYODO Y NIVELES DE TIROGLOBULINA (Tg) EN SUERO .....	210
5.7.1.	Según la preparación .....	210
5.7.2.	Según los valores de Tg en rangos con AcTg indetectables.....	218
5.7.3.	Según los valores de Tg en rangos con AcTg detectables.....	219
5.7.4.	Según los valores de Tg en rangos en pacientes con AcTg indetectables 220	
5.8.	RELACIÓN DEL TNM POSTQUIRÚRGICO CON RCT POSTRADIOYODO (dosis >100 mCi) .....	221

5.9.	TRATAMIENTO CON DOSIS MAYORES DE 100 mCi DE I-131.....	223
5.10.	PACIENTES CON PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD TRATADOS CON MÁS DE UNA DOSIS DE I-131.....	224
5.10.1.	Relación con la edad, género y tipo histológico .....	224
5.10.2.	Curvas de supervivencia .....	234
6.	DISCUSIÓN.....	247
7.	CONCLUSIONES.....	271
8.	ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	275
9.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	279
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	281



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# 1. INTRODUCCIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 1.1. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

El desarrollo anatómico del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo ocurre durante el primer trimestre del embarazo. El tiroides es una glándula impar y media situada en la porción anteroinferior del cuello (compartimento infrahioideo) en un espacio limitado por músculos, la tráquea, el esófago, las arterias carótidas y las venas yugulares.

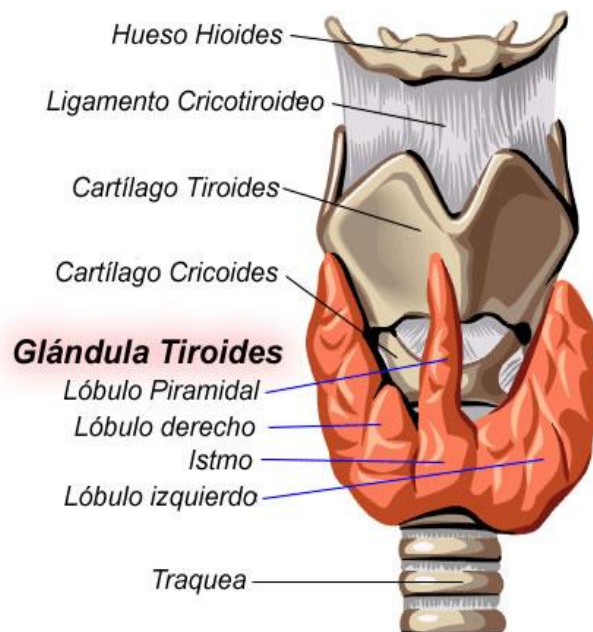


Figura 1: Anatomía tiroidea (Fuente: Wikimedia Commons)

La glándula está formada por dos lóbulos localizados a ambos lados de la tráquea y conectados a través de la línea media por el istmo, una delgada estructura que se localiza sobre la pared anterior de la tráquea a la altura de la unión entre el tercio medio y el tercio inferior de la glándula tiroidea. Entre el 10 y el 40% de los pacientes normales tiene un pequeño lóbulo tiroideo (piramidal)

## 1.Introducción

que nace de la porción superior del istmo y se localiza sobre el cartílago tiroideos. Es frecuente su identificación en pacientes jóvenes, pero al llegar a la edad adulta sufre una atrofia progresiva, no siendo entonces identificable. Está recubierta por una cápsula fibrosa, conectada con la fascia pre traqueal, y es junto con el testículo la única glándula endocrina que puede explorarse por palpación.

La glándula se encuentra perfectamente irrigada, presentando un flujo sanguíneo por gramo de tejido de los mayores del organismo, tan sólo por detrás del glomuscarotideo y del riñón, derivado por las arterias tiroideas superiores (rama de la a. Carótida externa) e inferiores (procedentes de la subclavia). Una extensa red capilar envuelve los folículos tiroideos, formando un plexo perifolicular también con linfáticos abundantes.

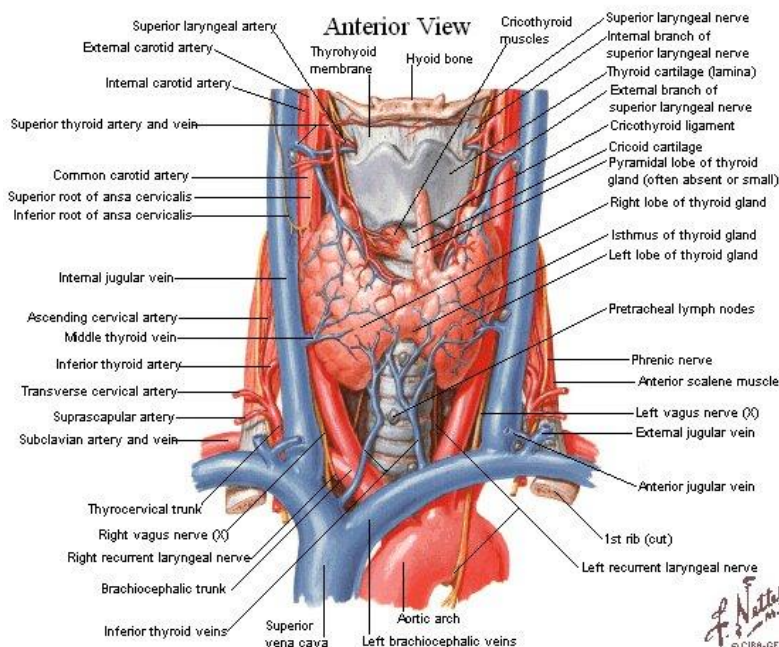


Figura 2: Vascularización tiroidea (Fuente: Netter. Atlas de Anatomía Humana.España. Editorial Masson. 2005)



## *1.Introducción*

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario. En los humanos se identifica a los 16-17 días de gestación. Presenta un origen endodérmico y se forma como apéndice en las 4º y 5º bolsas faríngeas, que en el hombre incluyen también el cuerpo último branquial, del que derivan las células parafoliculares (o células C, originadas en la cresta neural) productoras de calcitonina, y las glándulas paratiroides. Posteriormente, el tiroides migra caudalmente a través del conducto tirogloso, alcanzando hacia los 40-50 días su localización anatómica definitiva, en la cara anterior del cuello, a nivel del cartílago cricoides. Pesa entonces 1-2 mgr; después pesará 100-300 mgr hacia la mitad de la gestación, 1-3g al nacer y unos 20 g en el adulto.

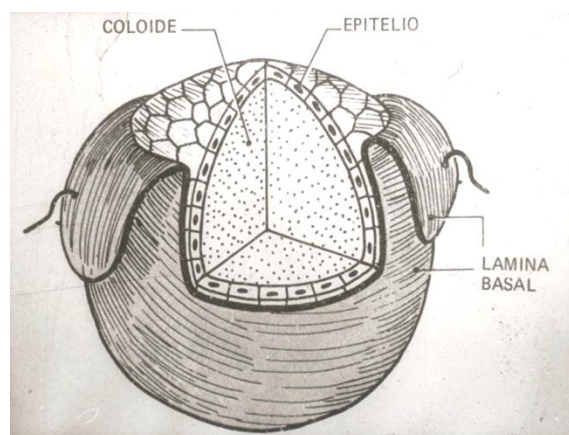
Histológicamente se pueden distinguir tres etapas principales en el desarrollo del tiroides: la precoloidal(5,5-10 semanas), la coloidal inicial (10-11,5 semanas) y la de crecimiento folicular (11,5 semanas en adelante). Entre el 3ºy 6º mes de embarazo van apareciendo folículos por toda la glándula y, al nacer, el tiroides humano contiene abundantes folículos bien formados y llenos de coloide.

La capacidad de las células tiroideas para concentrar yodo, elemento esencial para la síntesis de hormonas, no aparece hasta entrado el segundo trimestre, coincidiendo con la aparición de espacios intracelulares que contienen coloide. Estos aumentan de forma marcada hacia la mitad de la gestación, que es cuando se ha podido demostrar la formación in vivo de

hormona yodada en el tiroides fetal. Es asimismo entre las 20 y 24 semanas de gestación cuando se produce un aumento importante de las concentraciones séricas de TSH, seguido de un claro aumento de las de  $T_4$  en la circulación fetal, lo que se interpreta como el comienzo de la secreción de hormona por el tiroides fetal. Para entonces, ya hay una estructura folicular bien establecida.

## 1.2. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

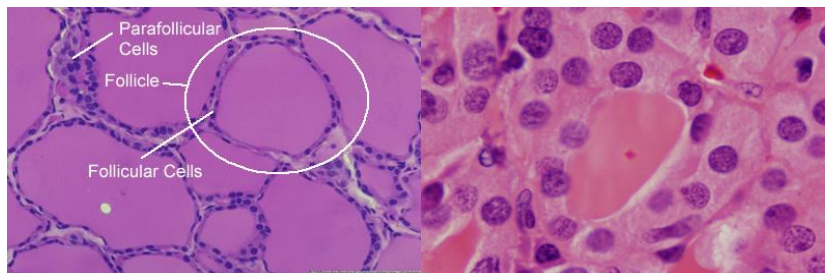
Las células tiroideas, de origen epitelial, se agrupan formando folículos, unidades funcionales de tamaño diverso y de estructura única entre las glándulas endocrinas, separados por tejido conjuntivo. Cada folículo presenta forma esférica, con una cavidad rellena de una sustancia coloide, colocándose las células epiteliales cuboides de 15-150  $\mu\text{m}$  de diámetro, agrupadas rodeando la sustancia coloide central.



*Figura 3: Folículo tiroideo*

Una de las caras de dichas células, en contacto con el coloide, está delimitada por la membrana apical, festoneada de microvellosidades, mientras

que la otra cara está orientada hacia el exterior del folículo y delimitada por una membrana basal gruesa en contacto con capilares sanguíneos fenestrados.



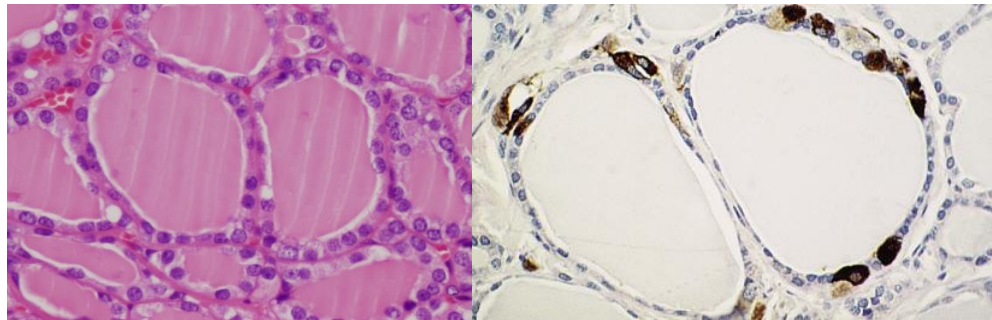
*Figura 4: Cels.tiroideas*

**Aclaración de la Figura 4:** Histológicamente está compuesto por folículos, que constituyen la unidad funcional del tiroides, formados por células cuboidales con núcleos con cromatina fina. Los folículos contienen coloide con tiroglobulina, que es una sustancia homogénea basofílica en H/E y PAS positiva.

Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a otras células epiteliales, circundadas por una membrana basal. El coloide constituye el almacén de la proteína específica de la célula epitelial tiroidea, la tiroglobulina (Tg). Cuando las células están en reposo tienen una apariencia plana y, tras la hipofisectomía, pueden llegar a tener una apariencia de columna, y disminuyendo el volumen ocupado por el coloide. Los folículos tiroideos son de origen policlonal <sup>1,2</sup> por lo que diversos tirocitos pueden responder de forma distinta ante un mismo estímulo, tanto de crecimiento como de función. La membrana distal, con numerosas microvellosidades, está en relación con la sustancia coloide, la cual está constituida por una solución de proteínas, de las cuáles la mayoritaria es la Tg, que constituye aproximadamente el 75% del total. Entre los folículos se encuentran esparcidas

## 1.Introducción

las células parafoliculares productoras de calcitonina, de mayor tamaño y tinción más pálida, que se originan en los últimos arcos branquiales. Mediante esta estructura folicular, se consigue almacenar un oligoelemento muy escaso, el yodo, regulando su liberación y secreción según las necesidades del organismo.



*Figura 5: Cels.Parafoliculares*

**Aclaración de la Figura 5:** En el intersticio, repartidas de forma irregular, se encuentran las células parafoliculares, poligonales o fusiformes, con citoplasma claro, que son difíciles de ver con H/E. (Se pueden visualizar con técnicas inmunohistoquímicas: Calcitonina).

Recientemente se han identificado diversos factores esenciales para la determinación y diferenciación de unas determinadas células a tirocitos.<sup>3, 4</sup>

Se implican factores específicos de transcripción, como el TTF-1, el TTF-2 (thyroidtranscriptionfactor) y PAX- 8, implicados todos ellos en la activación de los promotores de tres proteínas específicas de la glándula tiroides: La Tg, la peroxidasa tiroidea (tiroperoxidasa o TPO) y el receptor de la hormona tirotrópica (TSH-R).

El TTF-1 está implicado en la regulación transcripcional de los genes de Tg, TPO y TSH-R, mientras que el TTF-2 y el PAX -8 sólo lo están en la

transcripción de la Tg y la TPO. El factor TTF-2 sólo se expresa en los tirocitos, mientras que el factor TTF-1 se expresa también en las células epiteliales pulmonares donde activa el gen del factor surfactante pulmonar y, transitoriamente, en algunas áreas del cerebro. El PAX-8 se expresa también en el riñón de rata .Tanto el TTF-1 como el Pax-8 se expresan muy pronto durante el desarrollo de la rata, varios días antes que los genes de Tg y TPO. Los genes del TTF-1 y el PAX -8 están clonados, y el de TTF-2 lo está parcialmente.

La glándula tiroides produce dos hormonas tridoyotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ). Su síntesis es regulada por la tirotrofina (TSH)hipofisaria, glucoproteína producida en la adenohipófisis. La TSH es controlada por la hormona estimuladora hipotalámica (TRH) con predominio sobre la hormona inhibidora (somatostatina). Los neurotransmisores cerebrales modulan esta acción. Los niveles circulantes de  $T_3$  y  $T_4$  ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo, de tal forma que niveles elevados de estas hormonas disminuyen TSH y niveles disminuidos de ellas elevan de forma compensatoria los niveles de TSH.

La hormono síntesis tiroidea tiene lugar en la unidad funcional del tiroides: el folículo, y es un proceso muy diferente de todos los proceso biosintéticos hormonales conocidos. <sup>5</sup> Todo el proceso está controlado principalmente por la TSH, así como por la insulina, el yoduro y factores de crecimiento.

La hormonosíntesis tiroidea abarca un gran número de procesos e

implica diversos componentes:

- Transporte activo del yodo al lumen de las células tiroideas.
- Sistema generador de  $H_2O_2$  necesario para la actividad de peroxidasa tiroidea.
- Síntesis y actividad de peroxidasa tiroidea.
- Síntesis de la tiroglobulina y su almacenamiento en el lumen del folículo tiroideo.
- Yodación en la membrana apical
- Acoplamiento de los residuos yodados para formar  $T_3$  y  $T_4$ .
- Endocitosis del coloide y proteólisis de la tiroglobulina.
- Desyodación de yodotirosinas por desyodasas tiroideas y reutilización del yodo liberado para una nueva síntesis de hormonas tiroideas.
- Secreción de las hormonas tiroideas en el sistema circulatorio.<sup>6</sup>

### 1.3. CAPTACIÓN DE YODURO

La célula epitelial tiroidea, así como otras células de similar origen (glándulas salivales, mucosa gástrica, plexo coroideo, ovario y tejido mamario estimulado), poseen la capacidad característica de concentrar el yoduro, llegando a estos tejidos a competir por el yoduro circulante con el tiroides. El

transporte del yoduro empieza con la concentración de yoduros a través de un cotransportador de  $\text{Na}^+$  /  $\text{I}^-$  ( $\text{Na-I}$  synporter o NIS) localizado en la membrana basal y que ha sido recientemente caracterizado. Su gen está compuesto por 2839pb, codificando una proteína de 618aa con 12 regiones transmembrana y con la zona C-terminal citoplasmática de 70aa. El transporte del yoduro a través de la membrana basal es un proceso de transporte activo contra gradiente eléctrico y químico. Una vez en el interior celular, el yoduro es transportado rápidamente desde la membrana basal a la apical, ya que su flujo por el interior citoplasmático se encuentra favorecido por el gradiente electroquímico positivo. Todo el proceso de captación está regulado principalmente por la TSH y por la concentración intracelular de yoduros.

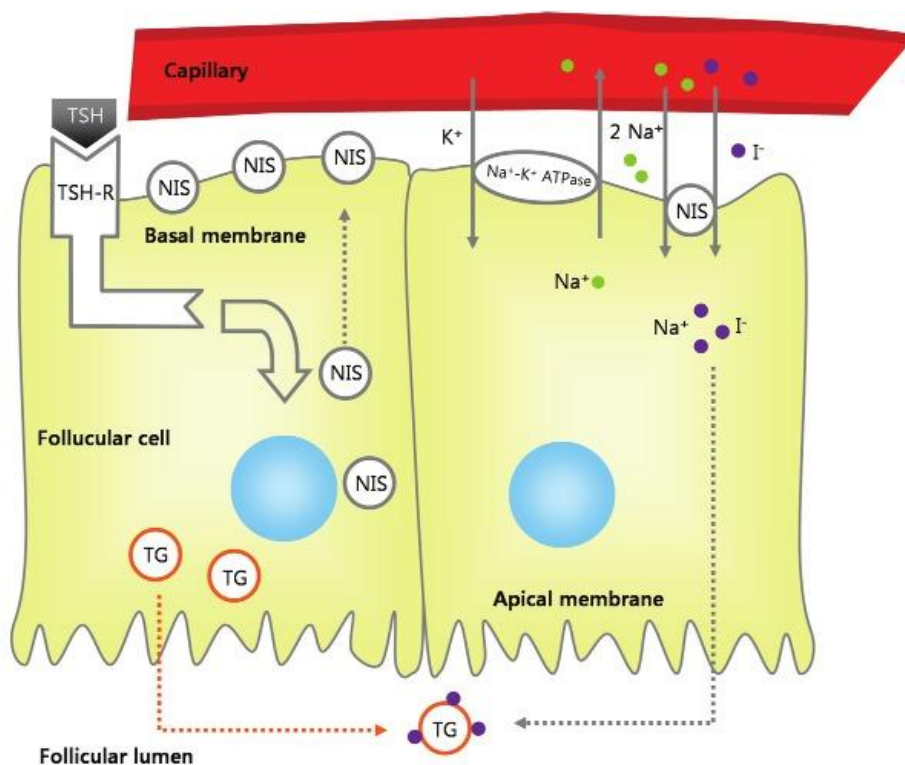


Figura 6: Mecanismo de captación de yoduro en la célula folicular tiroidea.

Fuente: Am J Nucl Med Mol Imaging 2012

## 1.4. SÍNTESIS DE TIROGLOBULINA

La tiroglobulina es una glucoproteína homodimérica de 660 kDa, que constituye el componente principal del coloide contenido en el lumen folicular tiroideo y que es la matriz proteica donde finalmente se sintetizan las hormonas tiroideas. El gen que codifica la tiroglobulina en el humano se encuentra en el cromosoma 8q24, próximo a los oncogenes celulares c-myc y c-fos. La regulación del gen de la tiroglobulina se realiza por la TSH vía el AMPc y por insulina e IGF-I<sup>7,8</sup>). Una molécula de tiroglobulina contiene unos 110 residuos tirosílicos unidos por enlaces peptídicos a la cadena primaria, de los que tan sólo una pequeña proporción llega a yodarse. Los residuos aceptores más importantes se han definido como sitios A, B, C, D y G, siendo el sitio A el más conservado en todas las especies y donde se sintetiza más del 50% del total de T4.<sup>9</sup>

## 1.5. YODACION DE LA TIROGLOBULINA

El yodo es trasladado a la membrana apical del tirocito, por la que también se exporta la tiroglobulina al lumen folicular. A continuación el yodo es oxidado e incorporado a la tiroglobulina (proceso de “organificación del yodo”). La peroxidasa tiroidea cataliza la oxidación del yodo con el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como



agente oxidante y utilizando el hierro del grupo hemo como intercambiador de electrones. La peroxidasa tiroidea, una glucoproteína de membrana, es la enzima principal en la síntesis de hormonas tiroideas. Su gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 2, y su longitud es de 150 kb, con 17 exones y 16 intrones, existiendo dos formas de mRNA como consecuencia de un procesamiento alternativo en la transcripción<sup>10</sup>. Cataliza la oxidación del yoduro a yodo, la yodación de residuos concretos de tirosina en la molécula de tiroglobulina y el acoplamiento de las yodotirosinas resultantes para formar T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. Para su funcionamiento, la peroxidasa tiroidea precisa de un sistema generador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sistema transmembrana localizado en la membrana apical.<sup>11</sup>

### 1.6. ACOPLAMIENTO DE LAS YODOTIROSINAS

La incorporación de un átomo de yodo origina la molécula de monoyodotirosina (MIT) y si son dos átomos de yodo se forma diyodotirosina (DIT), formas no activas. La síntesis de hormonas tiroideas (T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>) se produce por acoplamiento de yodotirosinas: la unión de MIT y DIT origina T<sub>3</sub>; dos moléculas de DIT forman T<sub>4</sub>. Asimismo, este proceso es regulado por la peroxidasa tiroidea.

La tiroglobulina se almacena en el coloide, sirviendo de reserva de hormonas tiroideas sintetizadas. Cuando el tirocito es estimulado por la TSH,

aparecen pseudópodos en la membrana apical que engloban porciones de coloide del lumen folicular que contiene la tiroglobulina.<sup>12</sup> Las gotas de coloide entran en el citoplasma por endocitosis, migrando hacia estos lisosomas de alta densidad que se fusionan dando lugar a los fagolisosomas de baja densidad. En los lisosomas se encuentran diversas enzimas, los cuales hidrolizan la tiroglobulina, liberando todos los aminoácidos incluidas las yodotironinas MIT, DIT,  $T_4$  y  $T_3$ .<sup>13</sup> Los hidratos de carbono son reciclados en la célula para nuevos procesos de síntesis.

Las hormonas tiroideas  $T_3$  y  $T_4$  son vertidas al torrente circulatorio, bien por difusión o mediante alguna proteína transportadora específica situada en la membrana. No sucede lo mismo con MIT y DIT, que son desyodadas por la yodotirosina desyodada, reciclándose el yoduro para una nueva síntesis de hormonas tiroideas. Antes de pasar a la sangre, parte de la  $T_4$  se convierte en  $T_3$  por acción de la 5'-desyodinasa II de la glándula tiroidea. El proceso es controlado por la TSH.

Una pequeña cantidad de tiroglobulina escapa a la hidrólisis de los fagolisosomas y pasa al corriente circulatorio, probablemente a través de los linfáticos tiroideos. Los niveles séricos de tiroglobulina son elevados en los prematuros durante semanas y en los niños los niveles séricos tienden a disminuir con la edad.

## 1.7. TRANSPORTE DE HORMONAS TIROIDEAS EN SUERO

Una vez las hormonas tiroideas alcanzan el torrente circulatorio no viajan libres sino que circulan unidas a proteínas transportadoras específicas, de las cuales destacan la globulina transportadora de tiroxina (TBG), la albúmina y la transtiretina o prealbúmina transportadora de tiroxina (TBPA), siendo el porcentaje de hormonas libres circulantes mínimo. Las tres proteínas transportadoras son sintetizadas principalmente en el hígado, presentando distintas constantes de unión, si bien las tres presentan mayor afinidad por la  $T_4$  que por la  $T_3$ .

## 1.8. DEGRADACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

El yodo es un elemento traza esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas ya que en su composición contienen un 59-65% de yodo. El yodo es necesario para el funcionamiento normal del tiroides, pero su exceso puede bloquear la función tiroidea hasta su eliminación posterior, siendo una causa frecuente de hipotiroidismo neonatal transitorio, ya que el recién nacido (20:1) y sobre todo el prematuro (30:1) absorben con gran avidez el yodo transcutáneamente, incluso con piel íntegra. Los compuestos yodados (por ejemplo, el antiséptico povidona yodada) deben ser proscritos tanto en obstetricia como en neonatología

## *1.Introducción*

## 1.9. MECANISMO DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS A NIVEL CELULAR

Las hormonas tiroideas producen sus efectos biológicos fundamentalmente a nivel nuclear, controlando la expresión de genes sensibles a ellas. En los tejidos, la  $T_3$  se une a receptores nucleares específicos de alta afinidad, interaccionando con regiones génicas específicas. Existen dos receptores específicos nucleares para la  $T_3$ , alfa y beta, con dos subformas de cada uno de ellos. Mediante este proceso se activa la transcripción génica, produciéndose una proteína específica que activará o inhibirá un proceso biológico dependiente de las hormonas tiroideas.

## 1.10. EFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Los efectos de las hormonas tiroideas se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos, ejerciendo un papel muy importante en procesos de crecimiento, diferenciación y desarrollo, regulan numerosos procesos metabólicos como el consumo de oxígeno, la termogénesis, el balance mineral y la síntesis y degradación de proteínas, carbohidratos y lípidos (Larsen e Ingbar, 1994<sup>14</sup>).

## 1.11. FISIOPATOLOGIA DEL TIROIDES.

### 1.11.1. Metabolismo del yodo

La estructura folicular en que se disponen los tirocitos, única entre las glándulas endocrinas, está muy relacionada con la característica que los distingue de todos los demás tejidos del organismo: su dependencia funcional de un oligoelemento muy escaso, el yodo, para la síntesis de sus hormonas. Esto conlleva la necesidad de poder concentrar el yodo y de independizarse al máximo de las posibles fluctuaciones de su disponibilidad. Lo consigue almacenando la hormona yodada de forma tal (laTg yodada del coloide) que ésta no tenga acceso inmediato al torrente sanguíneo, sino que permanezca disponible para su inmediata liberación y secreción como hormona activa, dependiendo de las necesidades del organismo. En condiciones de ingesta adecuada de yodo, se almacena suficiente Tg yodada en el tiroides humano como para asegurarle al organismo unas cantidades adecuadas de hormona durante 100 días aproximadamente, aunque se interrumpiese el aporte de yodo.

La fuente natural de yodo la constituyen los alimentos y el agua. En animales de vida terrestre, este oligoelemento puede ser difícil de obtener en cantidades adecuadas, ya que su ingesta puede ser insuficiente, y además muy variable. Una vez ingerido, se convierte en yoduro y se absorbe como tal en el tubo digestivo. A partir de datos epidemiológicos y de la medida de las concentraciones de yodo en la orina se calcula que la cantidad mínima necesaria para el hombre adulto es de 150 µg diarios, y de unos 200-260 para

las mujeres embarazadas y lactantes.<sup>15, 16</sup>

Si las cantidades ingeridas son crónicamente inferiores, aparece bocio en una proporción de los habitantes de la zona, que es tanto mayor cuanto menor sea la ingesta. Lo mismo ocurre si se ingieren sustancias que interfieren con la absorción gastrointestinal del yodo o con su utilización por la glándula (bociógenos). La ingesta de yodo es extraordinariamente variable de unos países a otros y así, mientras en Estados Unidos de América se ingieren unos 500  $\mu\text{g}$  al día, en la mayor parte de Europa la ingesta es de unos 150  $\mu\text{g}$  o incluso inferior. Suele circular en plasma en unas concentraciones aproximadas de 2  $\mu\text{g}$  I/L, y se distribuye en un espacio de unos 25 L. En su mayor parte, el I<sup>-</sup> es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3. El yoduro circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. Las hormonas son metabolizadas hasta yoduro en diversos tejidos, y este yoduro vuelve al torrente circulatorio, a partir del cual puede ser captado nuevamente por el tiroides o excretado en la orina. Otra parte del yodo (unos 10  $\mu\text{g}$ ) se pierde por las heces, en su mayor parte en forma hormonal. Hasta hace poco no se conocía otro papel biológico del yodo que el de formar parte de las hormonas tiroideas. Pero, recientemente, se han identificado en el tiroides algunos yolípidos que parecen estar implicados en los procesos de autorregulación y de proliferación tiroidea.<sup>17</sup>

### 1.11.2. Exceso de yodo y función tiroidea

La glándula tiroides responde al exceso de yodo (administraciones de 10 a 100 veces superiores a lo normal) con el bloqueo de la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas (efecto de Wolff-Chaikoff).<sup>18</sup> Este efecto suele ser transitorio y remitir espontáneamente.

## 1.12. ENFERMEDADES DEL TIROIDES

El tamaño agrandado de la glándula tiroides se denomina bocio. El bocio puede tener diversos orígenes. Es importante conocer si la glándula funciona bien (normotiroidea o eutiroidea) o si tiene alteraciones (por exceso: hipertiroidismo; o por defecto: hipotiroidismo).<sup>19,20</sup>

- Las enfermedades que afectan a la glándula tiroides pueden ser inflamatorias (tiroiditis; por distintas causas: infecciones), inmunológicas o tumorales. Las causas frecuentes son la enfermedad autoinmune (más común en mujeres, como en los casos de tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica)
- El hipotiroidismo no suele tener curación, y su tratamiento pasa por sustituir la hormona tiroidea deficitaria causante de los síntomas mediante T<sub>4</sub> sintética con seguimientos de 6-10 semanas después de cada cambio de dosis de tiroxina mediante niveles de TSH, que deben estar dentro de la normalidad. Una vez conseguidos esos niveles normales, pueden hacerse una vez al año salvo circunstancias que interfieran con la hormona



tiroidea o su metabolismo .

- Nódulo tiroideo es la manera de definir a cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas formando un tumor palpable dentro de la tiroides. Los nódulos aparecen al menos en el 10% de la población, lo que hace que sea el problema endocrinológico más frecuente. Teniendo en cuenta que éstos son muy frecuentes en la población general y de acuerdo con los métodos de detección y la edad de los pacientes su prevalencia puede llegar a alcanzar el 20-50% de la población general, lo cual representa un porcentaje importante de la consulta diaria del endocrino. A pesar de que la mayoría (90%) son benignos, es importante descartar malignidad.<sup>21,22</sup>

Las principales posibilidades diagnósticas en el nódulo tiroideo pueden repartirse en un 65% de hiperplasia nodular, 20% de adenomas foliculares, 5% de tiroiditis y alrededor de un 10% de cáncer de tiroides (3-29%). En numerosas ocasiones, la presencia de un nódulo tiroideo es indicación de tiroidectomía.

Clínicamente, una de cada 12-15 mujeres y uno de cada 40-50 hombres presenta un nódulo tiroideo, lo que supone el 4% de la población general. Este porcentaje aumenta a un 30% en ecografía y 50% en autopsias. La mitad son nódulos únicos y el otro 50% múltiples. La edad de presentación habitual es de los 30 a los 50 años, y su prevalencia aumenta con la edad.

Generalmente el único síntoma que producen es la sensación de

bulto en el cuello, pero a veces se le suman los síntomas de hipertiroidismo (el 5% de los pacientes con nódulo tiroideo, sea clínico o subclínico) o compresivos, en caso de que el nódulo supere los 5-7 cm (desde estridor, disnea, tos espasmódica, hemoptisis, ronquera, voz bitonal, disfagia, ingurgitación yugular...). En estos casos de compresión de estructuras vecinas está indicado el tratamiento quirúrgico ya de inicio.

Es mucho más raro, aunque puede darse, la presencia de síntomas sistémicos por secreción de serotonina, ACTH, histamina o prostaglandinas por carcinoma medular de tiroides, que en caso de incluirse en un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) se asocia a feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.

Además de la palpación e inspección cervical y las determinaciones de hormonas tiroideas, se suelen realizar pruebas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la ecografía de tiroides y la gammagrafía.

El informe de una biopsia con aguja fina puede indicar uno de los siguientes hallazgos: el nódulo es benigno en el 50 al 60% de las biopsias y con frecuencia indica un nódulo coloide. El riesgo de que exista un cáncer que haya sido pasado por alto, cuando la biopsia es negativa, es menor del 3%. El nódulo es canceroso en el 5% de las biopsias y generalmente indica cáncer papilar, lo que obliga a la intervención quirúrgica. Es sospechoso en un 10% de las biopsias e indica o un adenoma folicular (no canceroso) o un cáncer

folicular.

En el 20% de las PAAF la punción es no-diagnóstica o inadecuada al no obtener suficientes células para un diagnóstico, sobre todo al puncionar un quiste.

La gammagrafía tiroidea utiliza una sustancia radiactiva, generalmente Tecnecio 99m, para obtener una imagen de la glándula. Tradicionalmente se usaba para determinar la probabilidad de que un nódulo fuera maligno, cuando mostraba una imagen nodular fría (no captadora del radiotrazador) indicaba una elevada probabilidad de malignidad, por lo estaba indicada una biopsia con aguja fina del nódulo; si era funcionante (el yodo captado es similar al de las células normales), no se necesitaba una biopsia de inmediato, puesto que la probabilidad de cáncer era muy pequeña y si el nódulo era caliente (la concentración del trazador captado es mayor que en las células normales) la probabilidad de cáncer era extremadamente baja y la biopsia generalmente no era necesaria, (aunque posteriormente se comprobó que hasta un 10% de lesiones calientes / hipercaptantes en gammagrafía pueden ser malignas.

En la actualidad, la ecografía es la técnica de imagen que se utiliza de manera más generalizada en la evaluación de los nódulos tiroideos. Una ecografía de alta resolución puede descubrir nódulos sólidos de 3 a 4 mm y nódulos quísticos de 2 mm de diámetro. Es una prueba segura, económica, no

## *1.Introducción*

invasiva e inocua. Existen una serie de características ecográficas que sugieren malignidad como son la ausencia del signo del halo, quiste sólido o hipoecogénico, ecoestructura heterogénea, borde irregular, presencia de calcificaciones finas y extensión extraglandular. Se puede utilizar para vigilar los nódulos y determinar si están creciendo o se están reduciendo y para ayudar a ubicar la aguja dentro del nódulo durante la biopsia con aguja fina, especialmente si el nódulo es difícil de palpar.

Una vez demostrada la presencia de un nódulo tiroideo, lo primero que debe realizarse es la valoración clínica, teniendo en cuenta antecedentes familiares (de carcinoma medular, que puede tener un componente familiar, como sucede, aunque en mucha menor medida, con el papilar; de bocio o zona endémica...); antecedentes personales de irradiación cervical (con 10 veces más frecuencia de nódulos tiroideos, que en 35% de los casos serán malignos); sexo (el cáncer tiroideo es más frecuente en mujeres pero la presencia de un nódulo en un varón multiplica por dos o tres las posibilidades de que sea maligno); edad (en las extremas hay más posibilidades de cáncer); crecimiento rápido; número de nódulos palpables (en general, cuantos más nódulos se palpen menos probable es la malignidad, pero el cáncer papilar es la neoplasia maligna que más veces aparece como bocio multinodular); la fijación del nódulo a planos adyacentes; consistencia y la presencia de adenopatías cervicales .

Ante la sospecha de que un nódulo pueda ser canceroso, este debe ser

extirpado. Se considera indicado hacerlo cuando:

- La citología es sospechosa o diagnóstica de carcinoma.
- Citología folicular densamente celular (adenoma o carcinoma).
- Nódulos oxifílicos (tumores de células de Hürthle u oncocíticos).
- Bocios coloides que aumentan rápido de tamaño.
- Nódulos con citología benigna por PAAF pero que por presentación clínica o factores de riesgo se consideran sospechosos.
- Nódulos benignos que produzcan síntomas compresivos o deformaciones estéticas.

### 1.13. TRATAMIENTO

La indicación más frecuente y aceptada para tiroidectomía es la existencia de síntomas compresivos, sospecha de malignidad o hipertiroidismo clínico o subclínico (enfermedad de Plummer). Por el contrario, es muy controvertida la indicación en bocios intratorácicos en personas ancianas diagnosticadas de manera incidental por ejemplo mediante una radiografía de tórax.

Los carcinomas tiroideos pueden surgir en el seno de un bocio multinodular (BMN), si bien, éste no es un factor de riesgo para su desarrollo. La frecuencia de carcinoma en el BMN es del 8%, siendo mayor en mujeres y

en jóvenes.

La técnica quirúrgica utilizada aún está siendo discutida. Los objetivos de la misma son eliminar los síntomas compresivos, curar el hipertiroidismo cuando existe y mejorar la estética. En general, si el bocio es grande, se plantea una tiroidectomía total bilateral (que es además más sencilla de realizar).

El objetivo principal de la evaluación de los nódulos tiroideos es identificar aquellos que potencialmente puedan ser malignos, para optimizar la selección de pacientes remitidos a cirugía. Los nódulos tiroideos benignos son susceptibles de una actitud conservadora, recomendándose la observación y el seguimiento del paciente, mientras que, en los nódulos malignos, está indicada de manera clara la resección quirúrgica, aunque existen controversias en cuanto a la extensión de la cirugía.

Los pacientes que presentan un mayor problema son aquellos cuyo estudio citológico es informado como “sospechoso de malignidad”, ya que la duda diagnóstica condiciona en la práctica la indicación quirúrgica, lo que supone un elevado coste personal, económico y social, especialmente si tenemos en cuenta que sólo en aproximadamente el 10% de las intervenciones se termina confirmando una lesión maligna. Además, la tiroidectomía puede presentar complicaciones entre el 0,2 y el 6,9 % de los casos, dependiendo de la extensión de la resección y de la experiencia del equipo quirúrgico.

## 1.14. INCIDENCIA DE CANCER DE TIROIDES

El cáncer de tiroides es la tumoración maligna humana más rara (<1%) pero es el cáncer endocrino más frecuente, alrededor del 5% de los nódulos tiroideos.<sup>23,24,25</sup> El más frecuente subtipo histológico de carcinoma tiroideo es el papilar, seguido por el folicular. Ambos, son los que comúnmente se denominan carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) <sup>26</sup>

La incidencia de cáncer diferenciado tiroides está aumentando de forma significativa los últimos años tanto a nivel mundial como local. <sup>27 , 28</sup> Fundamentalmente debido al incremento de carcinomas papilares de pequeño tamaño. <sup>29</sup> Este incremento no se ha manifestado en otras variedades histológicas del cáncer tiroideo. El hecho de que la supervivencia no haya variado, manteniéndose estable, y de la existencia de un porcentaje de la población portadora de carcinomas papilares que nunca se manifiesta, descubriéndose en los estudios necrópsicos, sugiere que este incremento de incidencia refleja un aumento en la detección de la enfermedad subclínica más que un verdadero aumento en la incidencia de la enfermedad.

Las explicaciones sobre el incremento de la incidencia de cáncer de tiroides son controvertidas. Algunos expertos creen que el incremento de nuevos casos es debido a un aumento del diagnóstico, como ya hemos mencionado anteriormente. Otros, sin embargo, piensan que el incremento es real debido a cambios en el estilo de vida y ambientales.

El problema tiene una gran relevancia socioeconómica y médica ya que el riesgo del sobrediagnóstico no afectará a la supervivencia ni a la salud de la persona, pero sí causará otros daños potenciales y evitables como estrés, tratamientos innecesarios y un incremento considerable de gasto económico. El cáncer de tiroides puede ser fácilmente sobrediagnosticado porque progresa lentamente, causa síntomas solamente en estadios avanzados y raramente causa la muerte.

### ¿Ha aumentado realmente la incidencia del cáncer de tiroides?

- Argumentos a favor de un incremento aparente.

El uso frecuente de procedimientos de diagnóstico más sensibles como ecografía, ecografía Doppler, TAC, RM o PET y marcadores bioquímicos han incrementado la detección de muchos tipos de cáncer. En lo relativo al tiroides, la ecografía y citología han identificado un número creciente de pequeños cánceres de tiroides asintomáticos.

El uso de la ecografía, en particular, ha aumentado la detección de pequeños nódulos tiroideos que se hubieran quedado sin detectar en la práctica clínica (sólo el 40% de los nódulos tiroideos menores que 1,5 cm de diámetro máximo se descubren durante un examen físico). La alta prevalencia de nódulos tiroideos, que afecta hasta a un 30-50% de la población a finales de la edad adulta,<sup>30</sup> constituye una enorme reserva de lesiones potenciales de carcinoma para ser investigadas. Por otra parte, los nódulos tiroideos



incidentales (incluyendo nódulos malignos), hoy se identifican con frecuencia después de los procedimientos de diagnóstico empleados para diagnosticar diferentes enfermedades primarias. El estudio ecográfico Doppler de los vasos del cuello y otros procedimientos de imagen como la PET, por ejemplo, han aumentado la detección de tumores tiroideos incidentales.<sup>31,32</sup> Por último, el descubrimiento incidental de tumores tiroideos preclínicos en el examen de anatomía patológica puede ser más frecuente debido al aumento del uso de la excisión quirúrgica ampliada (tiroidectomía total o subtotal) para las enfermedades de la tiroides no malignas. En apoyo de la teoría del exceso de diagnóstico está también la observación de que el cáncer de tiroides se asocia positivamente con altos niveles de ingresos, la educación y otros indicadores socioeconómicos de acceso a la salud.<sup>33</sup> Este factor, sin embargo, debería haber incrementado la detección de otros tumores cuya incidencia no ha aumentado.

El uso creciente de los procedimientos de diagnóstico más sensibles puede haber afectado a la incidencia de cáncer de tiroides, ya que éste, tiene una progresión indolente y puede permanecer asintomático en la etapa preclínica durante años o décadas, según lo confirmado por la observación de un alto porcentaje (2,8-39%) de pequeños cánceres de tiroides durante las autopsias.<sup>34,35</sup> La observación de que la mayoría de cánceres de tiroides (más del 80%) son menores de dos centímetros en el momento del diagnóstico es consistente con la posibilidad de que el aumento de los procedimientos de

diagnóstico más sensibles detectan tumores que ya estaban presentes en el pasado, pero no se llegaron a diagnosticar.

- Argumentos a favor de un aumento verdadero

Cuando la mejoría en la detección es la única causa, el incremento de tumores en estadios pequeños, deben ir acompañados de una disminución progresiva de los tumores más grandes y más avanzados. Sin embargo, el aumento de cáncer de tiroides, aun siendo mayor para tumores pequeños, se ha producido en todos los tamaños de los tumores y las etapas, lo que sugiere que el aumento de la detección no es la única causa. Desde 1992 a 1995, en EE.UU., aproximadamente el 50% del aumento de la incidencia de cáncer de tiroides se debió a tumores  $\leq 1.0$  cm, 30% a los tumores 1,1-2,0 cm, y 20% a los tumores  $> 2,0$  cm. En otro estudio, la tasa de incidencia aumentó para los tumores  $< 2,0$  cm y  $> 4,0$  cm en tamaño pero no para los tumores de tamaño medio (2,0-4,0 cm). En España, de 1978 a 2001, la incidencia del cáncer de tiroides aumentó por igual en microcarcinomas que en los tumores más grandes. Recientemente, se ha confirmado un aumento de la incidencia de los cánceres de tiroides en todos los estadios (localizado, regional y a distancia). El aumento de la incidencia de los cánceres de tiroides en estadios avanzados, por lo general clínicamente diagnosticables, casi no se puede explicar por el aumento de la detección.

Además, el aumento del cáncer de tiroides se produjo casi

exclusivamente para tumores papilares, mientras que el incremento en la detección debería haber afectado a todos los tipos histológicos. Recientemente, en un análisis de los patrones de incidencia en Estados Unidos durante 1980-2009 realizado por Aschebrook-Kilfoy y col., se describe un modesto aumento en las tasas de cáncer de tiroides folicular ajustadas por edad.<sup>36</sup>

Aunque el incremento en la detección puede favorecer la identificación de los tumores pequeños como el carcinoma papilar de tiroides (CPT), (que son los tumores más indolentes), la pequeña diferencia en la mortalidad relacionada con el cáncer entre el papilar (aproximadamente 7% a 10 años) y el folicular (aproximadamente 15%) indica que el aumento de la detección también debe haber afectado a la incidencia de la tipo folicular.

No podemos excluir, por tanto, que los carcinógenos específicos podrían haber favorecido las anormalidades moleculares típicas del cáncer papilar, una hipótesis apoyada por el aumento de la incidencia de los tumores papilares BRAF-positivo en el tiempo.<sup>37,38</sup>

### 1.14.1. Los factores de riesgo que pueden contribuir al aumento de la incidencia del cáncer de tiroides

#### 1.14.1.1. Radiación

La exposición a la radiación ionizante es un factor de riesgo bien documentado para el cáncer. La tiroides se puede irradiar más que otros tejidos

debido a su posición en el cuerpo y su capacidad de concentración de yodo.

Durante los últimos 25 años, la dosis de radiación recibida por cada individuo se ha duplicado en los EE.UU.<sup>39</sup>, de aproximadamente 3 mSv / año en 1980 a 6 mSv / año en 2006. Esta variación se debe principalmente a los procedimientos de diagnóstico médico. Exámenes diagnósticos médicos y dentales han incrementado especialmente la exposición de la tiroides a los rayos X.<sup>40</sup> Las tomografías computarizadas (TC), a pesar de que representa sólo el 15% de todos los procedimientos de diagnóstico radiológicos en los EE.UU., proporcionan más del 50% de la dosis de radiación absorbida por los pacientes.<sup>41</sup> Debido a que una tercera parte de todas las TC se realizan en la región de la cabeza / cuello, la glándula tiroides está particularmente expuesta a la radiación. Además, el uso de agentes de contraste yodados aumenta la radiación absorbida por la tiroides hasta en un 35%, aumentando la energía de radiación local.<sup>42</sup>

La glándula tiroides es muy sensible a la radiación a una edad temprana. Los niños expuestos a la radiación con frecuencia desarrollan cáncer papilar de tiroides como se muestra en el pico de incidencia de los cánceres de tiroides observados después del accidente de Chernobyl, cuando el I-131 fue liberado a la atmósfera. En esa ocasión, la tiroides recibió una dosis de I-131 500 a 1.000 veces más alta que el resto del cuerpo, y aproximadamente se registraron 4.000 casos de cáncer de tiroides.<sup>43</sup> El papel de la TC en el aumento del riesgo de cáncer en los niños ya está documentado: tomografías computarizadas

pueden producir una dosis acumulativa de 50-60 mGy que casi triplica el riesgo de leucemia y cáncer cerebral.<sup>44</sup> La evidencia directa del efecto de la radiación TC sobre la incidencia de cáncer de tiroides en niños no está disponible. Sin embargo, las proyecciones de riesgo pueden ser utilizadas para estimar la carga del cáncer potencial del TC sobre la base de la edad a la exploración y el tipo de exploración. Con el creciente número de tomografías computarizadas durante la infancia, se planteó la hipótesis de un aumento en el número de tumores malignos de la tiroides hasta en un 390 por millón de personas expuestas,<sup>45</sup> y se ha estimado que las TC realizadas en los EE.UU. en 2007 potencialmente pueden causar 1.000 futuros cánceres de tiroides.<sup>46</sup>

Un análisis reciente<sup>47</sup> indica que el riesgo de cáncer de tiroides en niños expuestos a radiación en cabeza y cuello se correlaciona inversamente con la edad, disminuyendo a un nivel no estadísticamente significativo a los 15 años. Sin embargo, no se puede excluir un efecto cancerígeno de la radiación de la tiroides en la población adulta, como lo indica el aumento de la incidencia de cáncer de tiroides entre mujeres sobrevivientes de la bomba atómica que eran mayores de 20 años en el momento de la explosión.<sup>48</sup> Por otra parte, un informe reciente indica que las radiografías dentales pueden aumentar el riesgo de cáncer de tiroides también en adultos. Como consecuencia, se ha recomendado recientemente por la Asociación Americana de la Tiroides en las radiografías dentales de diagnóstico, tanto en niños como en adultos<sup>49</sup> usar protectores plomados para el tiroides

Otra fuente específica de la irradiación de la tiroides son las pruebas de imagen de la misma con I-131 que se han utilizado en gran medida para el diagnóstico de enfermedades tiroideas. Las exploraciones tiroideas alcanzaron el 13% de todos los exámenes de medicina nuclear en 1973<sup>50</sup> y, posteriormente, se redujo a la tasa actual a menos del 1% realizada con I-131 sustituido por otro menos peligroso.<sup>51</sup> El uso terapéutico de I-131 para el hipertiroidismo, sin embargo, ha continuado o incluso aumentado, y un pequeño aumento en el cáncer de tiroides se ha observado en estos pacientes adultos. Otros tipos de cáncer (de estómago, riñón y mama) también aumentan en los pacientes tratados con I-131 para el hipertiroidismo.<sup>52</sup> Un meta-análisis reciente<sup>53</sup> concluyó que el uso del radioyodo para el tratamiento del hipertiroidismo aumenta efectivamente el riesgo de cáncer de tiroides (RR 1,99; IC del 95%: 0,92 a 1,33), riñón (RR 1,70; IC del 95%: 1,15 a 2,51), y el cáncer de estómago (RR 1,11 IC del 95%: 0,92 a 1,33) y un efecto de dosis también se observó para la glándula tiroidea en dosis de diagnóstico > 1 Gy.

Por último, la radioterapia para tumores malignos de cabeza y cuello es una fuente adicional de irradiación de la glándula tiroidea. De hecho, en una cohorte de sobrevivientes de cáncer infantil,<sup>54</sup> el 7,5% de todas las neoplasias malignas secundarias fueron los cánceres de tiroides. El aumento de la exposición a la radiación, por lo tanto, pueden haber contribuido al aumento de la incidencia de cáncer de tiroides.

### **1.14.1.2. Los niveles de TSH e ingesta de yodo.**

La deficiencia de yodo provoca un aumento de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), un factor de crecimiento importante para las células foliculares de tiroides. Los experimentos con animales demostraron un claro aumento de cáncer de tiroides después de la deficiencia de yodo prolongada que conduce a un aumento de TSH. Sin embargo, este efecto no se demuestra en las personas residentes en las áreas con deficiencia de yodo.<sup>55</sup> La ingesta de yodo se sabe que influye en la distribución del tipo histológico de cáncer de tiroides, en lugar de la incidencia global, con más carcinoma folicular y un menor número de carcinomas papilares en áreas con deficiencia de yodo.<sup>56</sup> Cuando se introduce la profilaxis con yodo, la TSH sérica media disminuye y la proporción papilar: folicular aumenta.<sup>57</sup> El desplazamiento de cáncer yodo-asociado desde un tipo histológico folicular a un tipo histológico papilar puede ser debido a la frecuencia de la mutación BRAF (V600E), una alteración molecular típica del carcinoma papilar de tiroides (CPT). Los CPT BRAF positivos fueron significativamente más frecuentes en las regiones chinas con una alta ingesta de yodo que en las zonas de control. Aunque una relación causal entre la ingesta de yodo y la mutación BRAF no se ha demostrado, el aumento mundial de la ingesta de yodo y el aumento paralelo de la prevalencia de los CPT BRAF-positivos parece mostrar una posible relación entre el aumento de la ingesta de yodo y el aumento de la incidencia de CPT.

### **1.14.1.3. Los niveles de TSH y tiroiditis autoinmune.**

Parece existir un papel importante de la TSH en la progresión del cáncer de tiroides, ya que se observa una disminución de la tasa de recurrencia y mejora de la supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides tratados con levotiroxina (L-T<sub>4</sub>).<sup>58</sup> Sin embargo, el papel de la TSH en la inducción de cáncer de tiroides, documentado en roedores, es objeto de controversia en los seres humanos. Un estudio reciente<sup>59</sup> indica que, en ambos análisis univariante y multivariante, el riesgo de tener un cáncer de tiroides y también de tener un cáncer en una etapa avanzada, se incrementa en pacientes con alto nivel sérico de TSH. Esta correlación se confirmó en las biopsias por aspiración con aguja fina en una gran serie de más de 10.000 pacientes<sup>60</sup> con nódulos tiroideos, en la que el riesgo de malignidad fue mayor en los pacientes con un nivel sérico superior de TSH. Por el contrario, el riesgo de cáncer se redujo en los pacientes con hipertiroidismo con nódulos tiroideos autónomos y una TSH sérica baja. Se observó también una correlación similar en los pacientes tratados con L-T<sub>4</sub> que mostraron una TSH sérica menor que los pacientes no tratados.<sup>61</sup> Estos datos sugieren que los niveles de TSH, independientemente del mecanismo subyacente, se correlacionan positivamente con el riesgo de cáncer de tiroides.

No hay evidencia de que los niveles de TSH en suero se hayan incrementado en la población en las últimas décadas. Sin embargo, la frecuencia de la tiroiditis de Hashimoto crónica autoinmune, la causa más



común de hipotiroidismo primario en el mundo occidentalizado, se ha incrementado en las últimas dos décadas, en paralelo con el aumento de la ingesta de yodo.<sup>62</sup> La tiroiditis autoinmune podría influir en el riesgo de cáncer no sólo mediante el aumento de los niveles de TSH, sino también porque el proceso autoinmune *per se*, a través de la producción de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo <sup>63</sup> podría favorecer la tumorigénesis del tiroides. Sin embargo, la frecuencia de CPT en pacientes con tiroiditis autoinmune se relaciona con la TSH sérica pero no con la presencia de anticuerpos antitiroideos, y cuando estos pacientes son tratados con LT-4 para evitar un aumento de TSH, el riesgo de cáncer de tiroides ya no se incrementó.

### **1.14.1.4. Los nódulos tiroideos**

Si la prevalencia de cáncer de tiroides es diferente en las glándulas tiroideas con un solo nódulo (NS) versus bocio multinodular (BMN) sigue siendo incierto.

La prevalencia de malignidad en SN se ha estimado en un 5%.<sup>64</sup> Como se indica en las guías recientes para el manejo de los nódulos tiroideos los pacientes con múltiples nódulos tiroideos tienen el mismo riesgo de malignidad que aquellos con nódulos solitarios.<sup>65, 66, 67</sup> Los estudios individuales, sin embargo, proporcionan unos resultados de prevalencia del cáncer en pacientes con BMN que son más bajos (4,1%) <sup>68</sup> o más altos (18%). <sup>69</sup> Una meta-análisis reciente, <sup>70</sup> apoya la conclusión de que el cáncer de tiroides es menos frecuente en el BMN que en el NS, aunque este hallazgo parece ser cierto

sobre todo fuera de los Estados Unidos, en poblaciones con deficiencia de yodo.

#### **1.14.1.5. *Peso corporal y resistencia a la insulina***

Se ha demostrado una fuerte correlación entre la obesidad y el riesgo de cáncer y mortalidad en varios tumores malignos.<sup>71</sup> Un análisis combinado de cinco estudios prospectivos<sup>72</sup> indicó que el riesgo de cáncer de tiroides es también mayor en los sujetos obesos.

Como la obesidad es un síndrome multifactorial, la contribución a la carcinogénesis de cada característica de la obesidad simple (tipo de adiposidad, trastorno metabólico, resistencia a la insulina, etc.) no está clara. Un estudio reciente,<sup>73</sup> apoya la posibilidad de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia (una característica típica de la obesidad) en lugar de desarreglo metabólico puede ser un factor de riesgo para el cáncer de tiroides. La insulina regula la expresión génica de la tiroides y estimula la proliferación, diferenciación, y transformación de tirocitos. La resistencia a la insulina estuvo presente en el 50% de los pacientes con CPT frente al 10% de los controles,<sup>74</sup> y el índice de masa corporal en el momento del diagnóstico se relaciona directamente con el riesgo de cáncer de tiroides en las mujeres.<sup>75</sup> La hiperinsulinemia, por lo tanto, puede ser un factor de riesgo para el cáncer de tiroides, pero su efecto sobre la tiroides debe ser similar al observado en otros órganos, donde la incidencia de cáncer no ha aumentado. La pandemia de la obesidad que caracteriza las últimas décadas, por lo tanto, puede haber

contribuido al aumento del cáncer de tiroides, pero si un efecto específico sobre la tiroides está presente el mecanismo subyacente es desconocido.

#### **1.14.1.6. *Dieta, estilo de vida, y los contaminantes ambientales***

Las influencias de la dieta, el estilo de vida, y la contaminación como posibles agentes etiológicos del cáncer de tiroides nunca han sido estudiadas detenidamente. Las evidencias de un posible efecto de nutrientes / alimentos o contaminantes ambientales sobre el cáncer de la tiroides son débiles y no se han confirmado. Los estudios dirigidos a identificar los factores de riesgo del cáncer que pertenecen a la dieta y el estilo de vida han dado resultados controvertidos <sup>76</sup> porque tanto las comidas como la bebidas tienen un gran número de diferentes componentes (muchos no medidos o altamente variables) y también porque la ingesta alimentaria y el estilo de vida pueden cambiar significativamente en el mismo individuo con el tiempo.

Además del yodo en sí, los factores dietéticos que interfieren con la organificación del yodo y la síntesis de la hormona tiroidea, tales como las verduras crucíferas, también podrían afectar el riesgo de cáncer de tiroides.<sup>77</sup> Esta posibilidad, sin embargo, nunca se ha demostrado. Algunos contaminantes de los alimentos industrializados, por ejemplo, los nitratos, pueden competir con la captación de yodo por la tiroides y pueden comportarse como carcinógenos y potenciales disruptores de la función tiroidea. El nitrato, es un contaminante frecuente de agua potable en áreas de intensa industria agrícola y se encuentra en altos niveles en algunas verduras y en los alimentos

<sup>78</sup> procesados. Un alto nivel promedio de nitrato en los suministros de agua se asocia con un mayor riesgo de cáncer de tiroides.

En las últimas décadas, la población ha sido más expuesta a contaminantes ambientales como el amianto, el benceno, el formaldehído, los pesticidas, el bisfenol A (BPA), bifenilospoliclorados (PCB) y polihalogenados aromáticos (PHAHs), todos los compuestos que pueden actuar ya sea como carcinógenos genotóxicos o no genotóxicos. Difenil éteres polibromados (PBDE) particularmente, pueden inducir la proliferación celular anormal de la tiroides, lo que favorece un estado precanceroso.<sup>79</sup> En la actualidad, sin embargo, no se ha establecido una correlación causal entre los contaminantes ambientales y el cáncer de tiroides en los seres humanos. De 80.000 productos químicos presentes en los productos en el mercado en Estados Unidos, sólo unos pocos cientos han sido probados ser carcinógenos y sus posibles combinaciones proporcionar un número indefinido de carcinógenos potenciales. Es posible que algunos productos tengan un efecto cancerígeno específico en el tiroides, ya sea directamente o actuando como disruptores endocrinos.<sup>80</sup> Algunos autores,<sup>81</sup> han establecido que el entorno volcánico puede estar asociado con un aumento en la incidencia de cáncer de tiroides. En el monte Etna (zona volcánica), donde la tasa de incidencia de cáncer de tiroides es más del doble con respecto al resto de Sicilia,<sup>82</sup> sólo el tipo histológico papilar aumenta, tanto en micro como en macrocarcinomas, lo que refleja el patrón mundial de aumento de cáncer de tiroides. Si esta relación está presente, puede ayudar a

## *1.Introducción*

desentrañar algunos de los factores ambientales que favorecen el aumento mundial de cáncer papilar de tiroides

## 1.15. TIPOS DE CANCER DE TIROIDES

Los carcinomas diferenciados de tiroides que representan alrededor del 90% de los tumores de tiroides pueden agruparse en grupos de riesgo en base a criterios del tumor (tamaño, infiltración local, metástasis) y del paciente (edad, sexo).

En la mayoría de los casos, el riesgo de muerte por carcinoma diferenciado de tiroides es menor al 1% al cabo de 20 años, con una supervivencia en torno al 80-95% a los 10 años para adultos de mediana edad (Hundahl y col., 1998).<sup>83</sup> Con respecto al tipo histológico, la frecuencia de presentación varía.

### 1.15.1. Tumores de tiroides

Los tumores malignos de tiroides pueden tener origen en el epitelio folicular, en las células parafoliculares o células C, otros son linfomas, sarcomas, metástasis de tumores de otra localización y algunos inclasificables.

En la **Tabla I** se describen los tipos de tumores de la Clasificación Internacional de la OMS <sup>84</sup>

Los tipos histológicos más comunes de cáncer de tiroides son: carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma medular y carcinoma indiferenciado (anaplásico).

**Tabla I. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES TIROIDEOS DE LA**

**OMS**

<b>CARCINOMAS TIROIDEOS</b>
✓ Carcinoma papilar
✓ Carcinoma folicular
✓ Carcinoma pobremente diferenciado
✓ Carcinoma indiferenciado (anaplásico)
✓ Carcinoma de células escamosas (epidermoide)
✓ Carcinoma mucoepidermoide
✓ Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia
✓ Carcinoma mucinoso
✓ Carcinoma mixto de células foliculares-medular
✓ Tumor de células fusiformes con diferenciación de tipo tímico
✓ Carcinoma mostrando diferenciación de tipo tímico
<b>ADENOMA TIROIDEO Y TUMORES RELACIONADOS</b>
✓ Adenoma folicular
✓ Tumor trabecular hialinizante
<b>OTROS TUMORES TIROIDEOS</b>
✓ Teratoma
✓ Linfoma primario y plasmocitoma
✓ Timoma ectópico
✓ Angiosarcoma
✓ Tumores de músculo liso
✓ Tumores de vaina nerviosa periférica
✓ Paraganglioma
✓ Tumor fibroso solitario
✓ Tumor de células foliculares dendríticas
✓ Histiocitosis de células de Langerhans
✓ Tumores secundarios

### Adenoma folicular

Se trata de un tumor benigno, encapsulado, mostrando evidencia de diferenciación folicular. Presenta numerosas variantes: oncocítica, fetal, con células en anillo de sello, mucinosa, célula clara, con hiperplasia papilar, tóxico (hiperfuncionante), lipoadenoma, atípico o con núcleos pleomórficos (“bizarros”).

### Carcinoma papilar

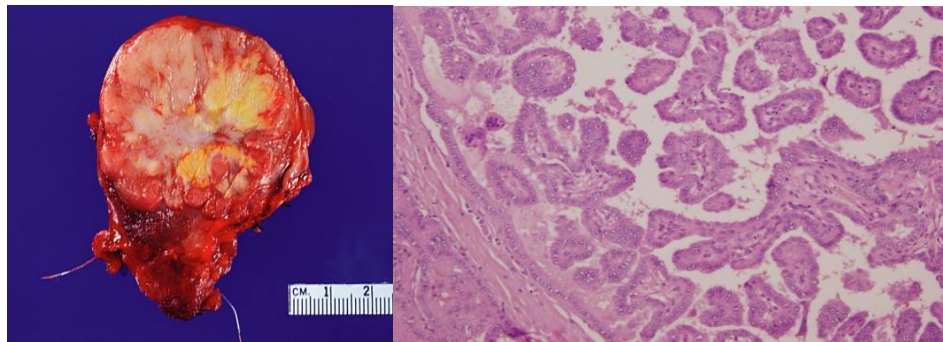
Representa del 60 al 80% del cáncer de tiroides. Es tres veces más frecuente en mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero es más prevalente de 20 a 40 años. Son tumores que se desarrollan a partir de células del epitelio folicular, productoras de hormonas tiroideas yodadas. Tiende a crecer lentamente y a extenderse primeramente a los ganglios linfáticos del cuello. A diferencia de otros tumores, el excelente pronóstico del cáncer papilar no se ve afectado por la extensión de este cáncer a los ganglios linfáticos. La exposición a la radiación externa en el cuello en altas dosis incrementa el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer. Más del 95% de los adultos con este tipo de cáncer sobrevive 10 años.<sup>85</sup>

El carcinoma papilar ha sido definido por la OMS como un tumor maligno epitelial que evidencia diferenciación de célula folicular, típicamente con estructuras papilares y foliculares así como cambios nucleares característicos (aspecto esmerilado, pálido y/o vacío, tamaño grande, contorno irregular, hendiduras profundas, nucléolo pequeño y pseudoinclusiones).<sup>86</sup> La clave para su diagnóstico la constituyen las características nucleares (el núcleo de las

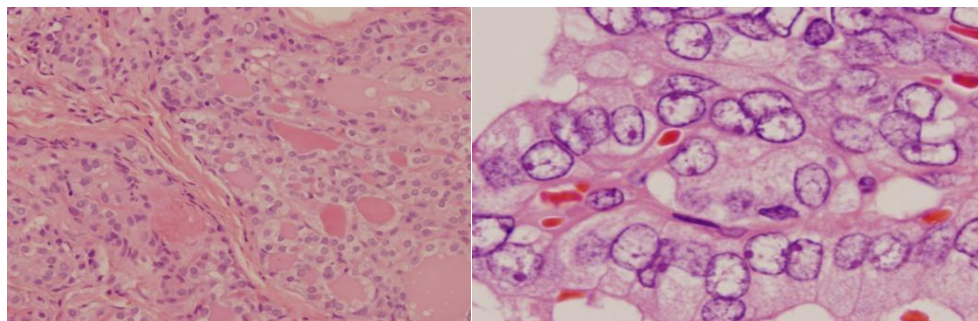


## 1.Introducción

células, redondo o algo oval, con aspecto vacío y nucleólo prominente cerca de la membrana nuclear, lo que se llama en “ojos de huerfanita Annie” o en vidrio esmerilado), mientras que la presencia de invasión vascular o capsular, no constituye un requisito necesario.



*Figura 7: Presencia de PAPILAS verdaderas (con eje fibrovascular), no necesarias para el diagnóstico*



*Figura 8: Cambios NUCLEARES característicos: núcleos ópticamente transparente ("vidrio molido"), pálidos o núcleos vacíos (ojos de la huérfana Annie)*

Como características histológicas fundamentales destaca la formación de papilas: un tallo fibroso recubierto de epitelio neoplásico. También es habitual la presencia de cuerpos de psammoma, concreciones calcificadas redondeadas con laminaciones concéntricas, casi patognomónicas de cáncer

papilar y que se encuentran en 40-50% de los casos.

Inmunohistoquímicamente los carcinomas papilares son reactivos para citoqueratinas, tiroglobulinas (Tg) y TTF-1 (factor de transcripción tiroideo) y negativos para sinaptofisina y cromogranina.

Aquellos con metástasis típicamente muestran pérdida de p27 y aumento de ciclina D1.<sup>87</sup>

Las alteraciones genéticas más frecuentes en este tipo de tumores están relacionadas con genes de receptores de tirosincinasas, RET y TRK. La fusión RET/PTC puede aparecer hasta en un 80% de los casos, siendo más frecuente tras radiaciones ionizantes. El reordenamiento de TRK o las mutaciones de RAS aparecen en un 10% aproximadamente, y también se han descrito mutaciones en el gen que codifica la catenina. Las mutaciones de BRAF aparecen hasta en un 70% de los carcinomas papilares, y no parece que se den en otras neoplasias tiroideas.

Los oncogenes RET/PTC, BRAF o RAS codifican todos ellos proteínas del mismo camino de señalización intracelular, que conduce a la activación de la cascada MAPK.

La tendencia a invadir vasos linfáticos provoca la alta multifocalidad del tumor (21-46% de los cánceres son multifocales y 19-61% bilaterales) y la elevada incidencia de metástasis ganglionares regionales, que sin embargo, no parecen tener relevancia pronóstica.<sup>88</sup>

Estudios de la Clínica Mayo, ya en los años 80, demostraron que la existencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico no tenía efecto ni sobre la recurrencia ni sobre la mortalidad, siendo frecuente el hecho de la “persistencia” de afectación ganglionar en aquellos pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico.

El pronóstico es mejor para los pacientes menores de 45 años y los pacientes que tengan tumores más pequeños, incluso en el caso de que presenten afectación ganglionar.

Como variantes histológicas destacan el microcarcinoma, la variante encapsulada, la folicular, la esclerosante difusa y la oxifílica. Otras variantes son la de células altas, células columnares, trabeculares, folicular difusa, macrofolicular, exuberante con estroma como fascitis, con peculiar aclaramiento nuclear.

#### **Tabla II. SUBTIPOS HISTOPATOLÓGICOS DE CARCINOMA PAPILAR**

(OMS, 2004)

<b>CARCINOMA PAPILAR</b>
✓ Variante folicular
✓ Variante macrofolicular
✓ Variante oncocítica
✓ Variante de células claras
✓ Variante esclerosante difusa
✓ Variante de células altas
✓ Variante de células columnares
✓ Variante sólida

✓ Variante cribiforme-morular
✓ Variante con estroma de tipo fascitis
✓ Variante con componente insular focal
✓ Carcinoma papilar con carcinoma mucoepidermoide o de células escamosas
✓ Carcinoma papilar con carcinoma de células fusiformes y células gigantes
✓ Carcinoma combinado papilar y medular
✓ Microcarcinoma papilar

En la **Tabla II** se describen los subtipos de carcinoma papilar reconocidos por la Clasificación Internacional de la OMS.

La variante folicular es el subtipo más común, constituye del 15 al 20% de todos los CPT y se caracteriza morfológicamente por la ausencia de papilas bien formadas, patrón de crecimiento folicular exclusivo o predominante y presencia de núcleos característicos de CPT. A diferencia del CPT clásico, alberga mutaciones de RAS (45%), menor proporción de mutaciones de BRAF (5%) y menos del 5% de reordenamientos RET/PTC.<sup>89</sup> Esta variante tiene mayor frecuencia de encapsulación, menor tasa de metástasis a ganglios linfáticos regionales y una ligera mayor tasa de invasión vascular y metástasis a distancia.

La variante “macrofolicular” es la forma más infrecuente de las variantes foliculares,<sup>90</sup> se caracteriza por la presencia de folículos de gran tamaño que constituyen más del 50% del tumor. El comportamiento clínico global es similar al del CPT clásico, si se exceptúan los subtipos “folicular

encapsulado” y “folicular difuso (multinodular)” (forma agresiva con más del 80% de invasión vascular, 80% de metástasis ganglionar y 70% de extensión extraglandular).<sup>91</sup> Autores como Chan,<sup>92</sup> han insistido en la necesidad de aplicar criterios estrictos a la hora de diagnosticar la variante folicular encapsulada de CPT, debido a que aun en el caso de equivocarse y diagnosticar como adenoma a esta variante, la simple escisión de la lesión es ya curativa, mientras que un falso diagnóstico de malignidad dará lugar a una tiroidectomía, a tratamiento con radioyodo y a un trauma psicológico innecesario.

Aunque menos del 1% de los enfermos con la variante folicular encapsulada de CPT fallece a causa del tumor, más del 25% tiene metástasis en ganglios linfáticos regionales y esta variante puede presentarse en ocasiones como una enfermedad metastásica de primario oculto.<sup>93</sup> El grupo de patólogos de Chernobyl,<sup>94</sup> al estudiar los tumores tiroideos originados por la radiación, encontró dificultades diagnósticas en tumores encapsulados de arquitectura folicular desde dos puntos de vista: tumores con cambios nucleares menores similares a los del carcinoma papilar, que podrían hacer incluir a dichas neoplasias como variante folicular de carcinoma papilar y por otro lado grados menores de penetración capsular como para hacer diagnóstico de malignidad. Así establecieron una nueva terminología para esos casos límite: “well differentiated tumor of uncertain malignant potencial” (WDT-UMP) cuando no había evidencia de invasión y “well differentiated

carcinoma not other wise specified” (WDC-NOS) cuando sí existía esa invasión. A pesar de que estos autores no insistían demasiado en la distinción exacta entre distintas variables de carcinoma, se debe intentar afinar a la hora de diagnosticar la variante folicular del carcinoma papilar, ya que presenta un diferente comportamiento clínico, biológico y distintas alteraciones moleculares en comparación con el carcinoma folicular. Por ejemplo, los reordenamientos RET/PTC aparecen en cerca del 65% de los carcinomas papilares, los reordenamientos PAX8-PPAR gamma se detectan en cerca del 55% de los carcinomas foliculares y 10% de los adenomas foliculares, pero no en los papilares ni en los tumores de células de Hürthle. Sin embargo, de momento el diagnóstico es puramente morfológico y por tanto subjetivo, ya que las variantes moleculares e inmunohistoquímicas varían tanto que tienen tanto escasa especificidad como sensibilidad en el diagnóstico. Además, no existe ningún dato morfológico aislado que sea patognomónico de carcinoma papilar. Chan<sup>95</sup> estableció varios criterios mayores y menores que permitirían el diagnóstico de variante folicular encapsulada de carcinoma papilar.

Es diagnóstica la presencia de los 4 criterios principales (núcleos ovales en vez de redondos, núcleos amontonados sin polaridad en el folículo, núcleos de cromatina clara o pálida, o con hendiduras llamativas y cuerpos de psammoma) o si falta alguno de ellos deberán presentarse cuatro o más criterios secundarios (papilas abortivas, folículos elongados de forma irregular, tinción oscura del coloide, pseudoinclusiones intranucleares o histiocitos

multinucleados en la luz folicular).

La variante oncocítica (de células de Hürthle, oxifílica) de CPT tiene una prevalencia inferior al 1%. Los tumores están formados por células de abundante citoplasma de tipo oncocítico (Hürthle) y núcleos típicos del CPT clásico.<sup>96,97</sup>. Hay metástasis ganglionares en el 5% a 15% de los casos y el pronóstico es similar al del CPT clásico. Se han descrito mutaciones de BRAF en el 50% de los casos, frecuentes reordenamientos RET/PTC, y en algunos casos mutaciones del gen GRIM-19.<sup>98</sup>

La **variante de tipo Warthin** se considera un subtipo de CPT oncocítico que predomina en mujeres y su pronóstico no es diferente del CPT clásico.<sup>99</sup>

La **variante de células claras** tiene un patrón de crecimiento papilar, folicular y/o sólido con células de citoplasma claro (>50%) y núcleos característicos de CPT.<sup>100</sup>

La **variante esclerosante difusa** se caracteriza por afectar difusamente a uno o ambos lóbulos tiroideos. El tumor no suele mostrar una masa dominante y al microscopio se caracteriza por la afectación difusa de la glándula, fibrosis densa, amplia infiltración linfocítica, numerosos cuerpos de psammoma, y frecuente metaplasia escamosa.<sup>101</sup> Constituye el 2% de los CPT y predomina en mujeres con una edad media que oscila entre 18 y 29 años.<sup>102</sup> Se asocia a metástasis ganglionares en el 80% de los casos. A pesar de esta agresividad biológica, la supervivencia es del 93% a los 10 años.

La **variante de células altas** se caracteriza porque al menos el 50% de las células tumorales tiene una altura 3 veces superior al ancho de la célula. Esta definición, es más restrictiva que la previa de Hawk y Hazard (1976),<sup>103</sup> en la cual, la altura celular debe ser el doble de la anchura. Este subtipo tumoral constituye el 5% a 10% de los CPT. En la mayoría de las series afecta a pacientes mayores, los tumores tienen mayor tamaño, más extensión extratiroidea y dan más metástasis a distancia que el CPT clásico.<sup>104</sup> Aunque algunos estudios indican una tasa mayor de recurrencia y un incremento en la mortalidad relacionada con el tumor (22% a 25%), no está claro si es debido a una mayor agresividad intrínseca de esta variante de células altas o al mayor estadio en el momento del diagnóstico. Un estudio de casos de CPT de células altas sin extensión extratiroidea evidenció mayor tasa de metástasis ganglionares y a distancia y mayor tendencia a recurrencia que el CPT clásico con independencia de la edad, género y el tamaño tumoral. Esta variante es responsable de gran parte de los carcinomas tiroideos que son positivos con la FDG-PET y refractarios al tratamiento con yodo radiactivo.<sup>105</sup> La mayor expresión de MUC1 y colagenasa tipo IV en esta variante puede permitir más degradación del estroma y más invasividad en comparación con la forma clásica de CPT y la variante folicular. Tiene la mayor prevalencia de mutaciones de BRAF en esta variante (80%) en comparación con el CPT clásico (55%) puede estar también relacionada con su mayor agresividad biológica.



La **variante de células columnares** está caracterizada por el predominio de células de tipo columnar (prismáticas, altas) con marcada pseudoestratificación nuclear. La mayoría de los casos muestran una combinación variable de patrones papilar, folicular, trabecular y/o sólido. Los folículos con frecuencia parecen glándulas tubulares.<sup>106</sup> Las células son positivas para tiroglobulina y TTF-1. Esta variante fue descrita originalmente como una forma infrecuente de neoplasia tiroidea más agresiva que los carcinomas diferenciados. En la descripción original los 2 pacientes desarrollaron metástasis a distancia y fallecieron por el tumor a los 20 y 23 meses. Estudios posteriores ha mostrado que sólo los casos con franca invasión tienen un curso tan agresivo, mientras que los tumores encapsulados tienen un pronóstico más favorable.<sup>107</sup> Para los carcinomas columnares que son invasivos, hay una predilección por los varones (de 9:6), la edad media es de 55 años, hay frecuentes metástasis a pulmón, vértebras y ganglios linfáticos regionales, y la mortalidad es del 77%. Por otra parte, en los tumores encapsulados predominan las mujeres (18:1), la edad media es de 43 años y la supervivencia libre de enfermedad es del 88%. Un estudio más reciente,<sup>108</sup> confirmó la asociación de los tumores pequeños y circunscritos o encapsulados que suelen presentarse en mujeres jóvenes con un curso clínico indolente; por el contrario, los tumores agresivos suelen ser grandes y suelen afectar a varones de edad avanzada. La prevalencia de mutaciones de BRAF en esta variante (33%), no difiere de la detectada en el CPT

convencional. Aunque algunos consideran el carcinoma columnar como una entidad, otros, incluyendo la clasificación de la OMS-2004, lo consideran un subtipo de CPT en base al patrón papilar, la presencia de algunos núcleos típicos de CPT y la existencia de algunos casos coexistiendo y/o en continuidad con el CPT de células altas.<sup>109</sup>

La **variante sólida de CPT** está caracterizada por un patrón de crecimiento sólido, trabecular, o insular que afecta a más del 50% del tumor y representa el 1% a 3% de las series de CPT de adultos, pero su prevalencia es mayor en jóvenes y especialmente en los tumores de niños expuestos a radiación ionizante. La variante sólida constituyó el 30% a 35% de los carcinomas papilares pediátricos desarrollados a consecuencia del accidente de Chernobyl.<sup>110</sup> Hay invasión vascular y extensión extratiroidea en un tercio de los casos (con una alta frecuencia de metástasis a distancia, sobre todo pulmonares). Mientras que entre los niños de Chernobyl con CPT la mortalidad fue inferior al 1% a los 10 años, en los adultos el pronóstico de esta variante es algo menos favorable. Aunque se han detectado reordenamientos RET/PTC3 en el 80% de los tumores sólidos pediátricos y/o asociados a radiación, este tipo de reordenamiento es raro en la población adulta. La fusión AKAP9-BRAF se ha descrito como otro mecanismo oncogénico implicado en los carcinomas tiroideos pediátricos que aparecen precozmente (5-6 años) tras irradiación.<sup>111</sup> Es importante diferenciar la variante sólida del CPT del carcinoma pobremente diferenciado; aunque ambos

comparten el patrón sólido, trabecular e insular, la existencia de núcleos de carcinoma papilar excluye al carcinoma pobremente diferenciado,<sup>112</sup> además de mostrar ausencia de focos de necrosis, actividad mitótica o mutaciones p53. La variante cribiforme-morular representa el 0,1% a 0,2% de todos los CPT. Se trata de una neoplasia bien delimitada o encapsulada que al microscopio se caracteriza por la combinación de patrones de crecimiento cribiforme, folicular, papilar, trabecular, sólido y fusocelular con mórulas escamoides. Los espacios foliculares suelen estar desprovistos de coloide. Algunos núcleos, especialmente a nivel de las mórulas, tienen un peculiar aclaramiento por acumulación de biotina. Las células son columnares (altas) y de núcleos hipercromáticos con hendiduras, contorno irregular, a veces aclaramiento de la cromatina y muy ocasionalmente pseudoinclusiones intranucleares. Los cuerpos de psammoma son poco frecuentes. Hay positividad para TTF-1, citoqueratinas 7 y 9, vimentina, receptores de estrógenos y de progesterona y galectina-3. La tiroglobulina puede ser positiva focalmente o totalmente negativa. Es el único tumor tiroideo con inmunoreactividad nuclear y citoplasmática para  $\beta$ -catenina. Esta variante es el carcinoma tiroideo asociado a poliposis adenomatosa familiar (FAP) tal como publicaron Harach<sup>113</sup> et al en 1994. Cinco años después, Cameselle-Teijeiro<sup>114</sup> y Chan<sup>92</sup> describieron la contrapartida esporádica de este tumor como una variante “cribiforme-morular” de CPT. Esta neoplasia tiene un marcado predominio en mujeres (17:1), la edad media de

presentación es de 28 años y puede preceder al diagnóstico de FAP. Este subtipo tumoral puede ser identificado también en muestras citológicas obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina.<sup>115</sup> Hay metástasis ganglionares en el 20% de los enfermos y la muerte por el tumor ocurre en el 5%, por lo que, salvo casos aislados, el comportamiento biológico no es diferente del CPT clásico. Esta variante está relacionada con alteraciones en la vía de transducción de señales WNT.<sup>116</sup> En los casos de FAP hay mutación germinal del gen APC, localizada habitualmente en el exón 15. En los casos esporádicos suele haber mutación somática del gen APC 52 o del gen CTNNB1 que codifica la  $\beta$ -catenina.<sup>117</sup> Al igual que en otras formas de CPT se han detectado también reordenamientos RET/PTC1 y RET/PTC351<sup>118</sup>. No se han descrito mutaciones de BRAF 55. El término de variante cribiforme-morular se aplica tanto a los casos esporádicos (generalmente tumores únicos), como a los que ocurren en el seno de una FAP (con frecuencia multicéntricos)<sup>119</sup> Ante el diagnóstico de esta variante, el patólogo debe alertar al clínico sobre la posibilidad de FAP, especialmente si el tumor es multicéntrico.

La **variante con estroma de tipo fascitis** constituye menos del 1% de los CPT y no parece tener un comportamiento diferente del CPT clásico. Corresponde a aquellos CPT que se acompañan de una proporción significativa de estroma fusocelular reactivo de tipo fascitis o de tipo fibromatosis.<sup>120</sup> Las células son de origen miofibroblástico (positivas para vimentina y actina de músculo liso) y pueden acompañarse de áreas mixoides

y/o colagenizadas de tipo queloide.<sup>121</sup> En ocasiones el componente estromal es tan predominante que puede interpretarse como una fibrosis benigna reactiva y no identificarse el componente de CPT. Por otra parte, las células estromales son “blandas”, de núcleo alargado, cromatina fina y nucléolo pequeño que permiten su diagnóstico diferencial con la transformación tumoral en carcinoma indiferenciado fusocelular.

Una escasa proporción de CPT puede tener un componente insular focal y un patrón de crecimiento sólido-trabecular. Las células de los componentes insular, sólido y trabecular son similares a las del CPT convencional y son positivas para tiroglobulina y TTF-1. El significado clínico de un patrón insular focal no es claro,<sup>122</sup> pero estudios recientes sugieren que la presencia de un componente insular asociado a un carcinoma bien diferenciado (papilar o folicular), confiere peor pronóstico incluso si el componente insular es menor del 50% del tumor.<sup>123</sup>

En otras ocasiones el CPT coexiste con otros carcinomas tiroideos, como puede ser el carcinoma escamoso o carcinoma mucoepidermoide, carcinoma combinado papilar y medular (extraordinariamente infrecuentes y que deben distinguirse de los casos de coexistencia de CPT incidental separado del carcinoma medular, que se ha descrito en hasta un 17% de pacientes con carcinoma medular<sup>2</sup>, o CPT con componente focal de células fusiformes y carcinoma papilar de células gigantes<sup>124,125</sup> que debe ser claramente diferenciado del carcinoma indiferenciado.

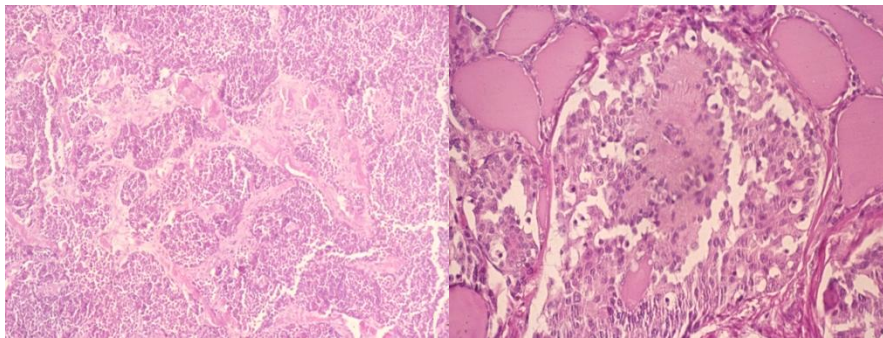
El adenoma y el carcinoma trabecular hialinizante comparten ciertas características con el carcinoma papilar, y hay dudas acerca de si considerarlo una variante del mismo. Tiene una apariencia general similar a los cánceres medulares y a los paragangliomas, siendo inmunohistoquímicamente positivos para tiroglobulina y negativos para cromogranina y calcitonina. También presentan características nucleares similares a las de los carcinomas papilares y cuerpos de psammoma. Existe cierto consenso acerca de componentes histológicos relacionados con el pronóstico, como son la infiltración linfocítica, la asociación de cierto componente de carcinoma anaplásico o la metaplasia escamosa, además de la multicentricidad, la invasión capsular y vascular, la atipia celular, la necrosis tumoral, los cuerpos de psammoma o cambios escleróticos en el tumor. <sup>126</sup>

### Carcinoma folicular

Es un tumor epitelial maligno que demuestra evidencia de diferenciación de células foliculares pero no tiene las características nucleares diagnósticas del carcinoma papilar. Representa hasta el 17% del cáncer de tiroides. Tiene tendencia a ocurrir en pacientes algo mayores que en el cáncer papilar. Son tumores que también se desarrollan a partir de células productoras de hormonas tiroideas yodadas. Como en el cáncer papilar, el cáncer folicular puede diseminarse primero hacia los ganglios linfáticos del cuello, pero tiene tendencia a diseminarse, con más frecuencia que el cáncer papilar, hacia los vasos sanguíneos y desde ahí hacia áreas distantes,

particularmente los pulmones y los huesos. Es más frecuente en áreas con deficiencia de yodo.

Histológicamente, se caracteriza por su similitud con la arquitectura folicular normal y por la formación de una cápsula. El diagnóstico de malignidad depende de la demostración de invasión capsular y/o vascular.



*Figura 9: Ca. Folicular. Crecimientos papilares, revestidos por células de núcleos*

Aun así, la supervivencia suele ser buena, con una tasa de curación global de más del 90%. Puede presentar histológicamente invasión mínima (encapsulado) o invasión amplia, y tiene las variantes oxifílica, de células claras, e insular o pobremente diferenciado.

La **variante de células oxifílicas, u oncocíticas**, de células de Hürthle o de células de Askanazy se forma a partir de una célula que no está presente normalmente en el tiroides y que corresponde a una célula folicular modificada. Su presencia ocasional en cualquier tipo de patología tiroidea no representa necesariamente una tumoración.

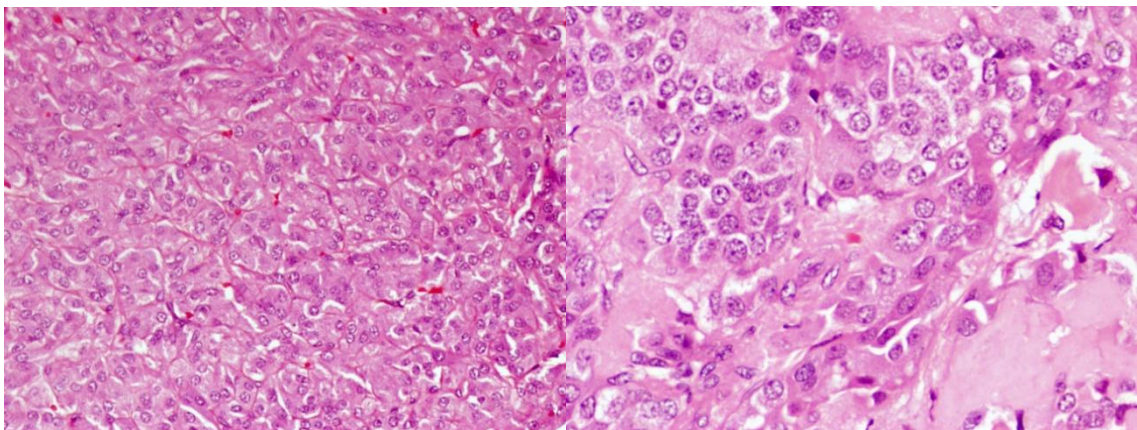
Los carcinomas de células de Hürthle representan entre el 2-6% de los



cánceres foliculares. Generalmente son multicéntricos. Recidiva algo más en ganglios regionales y el pronóstico es peor que el del folicular típico.

### Carcinoma medular

Es un tumor maligno de la glándula tiroides que demuestra diferenciación de células C. Representa el 5% del cáncer de tiroides. Son tumores que se desarrollan a partir de unas células que producen hormonas tiroideas no yodadas, las células C o parafoliculares, que producen calcitonina (útil en el diagnóstico y seguimiento de estos cánceres).



*Figura 10: Ca. Medular. Células poligonales, fusiformes y pequeñas, junto a material amiloide*

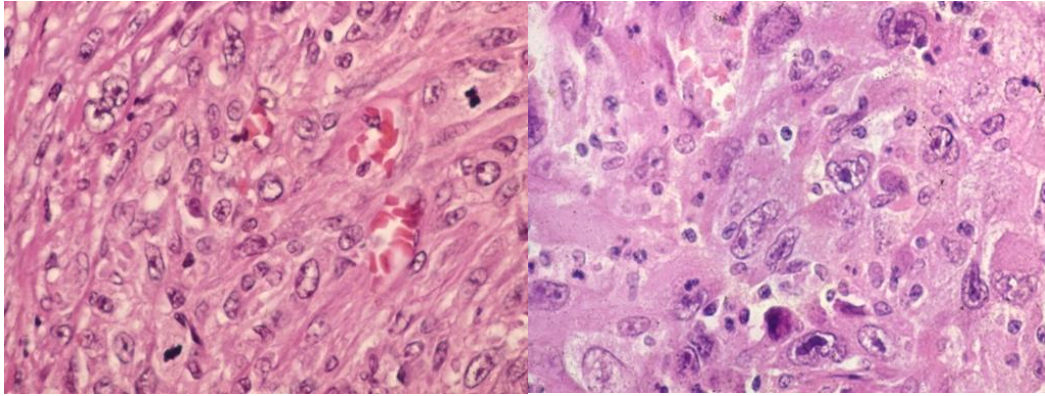
De crecimiento muy lento, pero mucho más difíciles de controlar que los anteriores, porque se diseminan muy rápido. Uno de cada 10 casos de cáncer medular de tiroides es familiar y se asocia con otros problemas endocrinológicos. Forma parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple MEN2a o 2b y del carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF). Las formas familiares suelen ser multifocales y en esos casos el carcinoma



focal se acompaña de una hiperplasia focal, nodular o difusa de células C. Es el único cáncer de tiroides que puede ser diagnosticado por pruebas genéticas de las células sanguíneas. En los familiares de una persona afectada, una prueba positiva del protooncogén RET puede permitir el diagnóstico temprano. El pronóstico del carcinoma medular varía, pero en general, es peor que en los cánceres diferenciados. Las mujeres menores de 40 años de edad tienen una mayor probabilidad de un resultado favorable y la tasa de curación es del 40 al 50%. Es un tumor neuroendocrino, por lo que puede producir alteraciones de ciertas sustancias, como son la calcitonina, el VIP, CEA, prostaglandinas, serotonina ...<sup>127</sup>

### **Carcinoma pobremente diferenciado**

Se trata de una neoplasia de células foliculares con evidencia limitada de diferenciación folicular, ocupando un espacio morfológico y de comportamiento en una zona intermedia entre los carcinomas diferenciados (folicular y papilar) y los indiferenciados. Hay coexistencia de los patrones insular, trabecular y sólido. Este tipo de tumor no estaba en las clasificaciones previas a la de 2004.



*Figura 11: Ca. Pobremente diferenciado. Proliferación sólida, infiltrante, compuesta por células pleomórficas, con núcleos irregulares, con presencia de nucléolos evidentes y mitosis*

### **Carcinoma indiferenciado (anaplásico)**

Es un grupo de tumores altamente malignos que histológicamente están total o parcialmente compuestos de células indiferenciadas que exhiben características inmunohistoquímicas o ultraestructurales indicativas de diferenciación epitelial. Representa del 5 al 18% del cáncer de tiroides, y se da a partir de los 60 años de edad. Son los tumores de tiroides que más rápido se desarrollan y se diseminan, y los más graves de todos. Es el prototipo de tumores indiferenciados de tiroides.

Tiene un periodo de vida previsto de menos de 6 meses después del diagnóstico. Pueden aparecer sobre un bocio de larga evolución o bien sobre un carcinoma bien diferenciado. Causa síntomas compresivos como disfagia, disnea, disfonía, estridor y dolor. Metastatiza precozmente e invade estructuras cervicales. En menos de la mitad de los casos se puede realizar una tiroidectomía paliativa, pero a veces el único tratamiento posible

es una traqueotomía para evitar la asfixia por compresión traqueal. Los pacientes suelen recibir quimioterapia y radioterapia con intención de paliar los síntomas locales.

### **Cáncer de tiroides familiar**

Alrededor del 25% de los carcinomas medulares tienen una predisposición familiar y las alteraciones genéticas de las formas esporádica y familiar de este tumor están bien establecidas. El carcinoma medular hereditario suele aparecer clínicamente alrededor de los 35 años, y generalmente es un tumor múltiple y bilateral que se acompaña de hiperplasia de células C. Gracias a la generalización de pruebas de diagnóstico genético, cada vez se diagnostican un mayor número de carcinomas medulares hereditarios que miden 1 cm o menos (microcarcinoma medular).

La mayoría de los carcinomas medulares que ocurren en niños son de este tipo, los cuales se heredan de forma autosómica dominante con una penetrancia virtualmente completa. El carcinoma medular hereditario puede ocurrir en 3 situaciones:

- Neoplasia endocrina múltiple 2a (MEN2a o síndrome de Sipple, con carcinoma medular en el 100% de los casos, feocromocitoma en el 50% e hiperparatiroidismo primario en 20%),
- MEN2b o síndrome de Gorlin (no se da hiperparatiroidismo, pero sí

paragangliomas mucosos en boca y tubo digestivo, además de un hábito marfanoide), y

- Síndrome de carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC).

En los pacientes con MEN, el carcinoma medular suele ser la primera manifestación del síndrome. El gen afectado en todas las formas de carcinoma medular hereditario es RET, que se localiza en el cromosoma 10q11.2, el cual es afectado por varios tipos de mutaciones activadoras. Una consecuencia del diagnóstico genético es la de realizar una tiroidectomía total con disección de los ganglios linfáticos centrales en familiares asintomáticos de pacientes con carcinoma medular familiar que tienen mutación germinal de RET, incluyendo a los niños. El desarrollo del carcinoma medular está claramente relacionado con la edad, lo que condiciona el momento de la tiroidectomía profiláctica; dado que el tipo de mutación de RET está relacionado no sólo con el tipo de síndrome, sino también con la agresividad del carcinoma medular, las mutaciones de RET se han estratificado en niveles de riesgo (3-alto, 2-intermedio y 1-bajo) para guiar el manejo de los enfermos. El uso de los datos mutacionales de RET y los niveles séricos de calcitonina permite establecer con seguridad el momento de la tiroidectomía (10). Se ha descrito mutación (somática) de RET en hasta el 70% de los pacientes con carcinoma medular tiroideo esporádico; en estos casos, la gran mayoría (80%) de los tumores presenta la mutación (M918T) en el mismo codón 918 que se afecta en casos de MEN2b. Es de destacar que casi un 10% de los

pacientes con carcinoma medular aparentemente esporádico tienen mutación germinal de RET.

La mayoría de los tumores tiroideos derivados de células foliculares (no-medulares) son esporádicos y muestran una estrecha relación fenotipo-genotipo. El diagnóstico clínico de cáncer tiroideo familiar no medular (CTFNM) se realiza cuando 3 o más miembros de la familia tienen cáncer tiroideo no medular, en ausencia de un síndrome tumoral en el que el cáncer tiroideo no-medular es un componente infrecuente y en ausencia de datos de irradiación previa. El hallazgo de 3 o más miembros de la familia con cáncer tiroideo no medular, la presencia de un carcinoma papilar (CPT) multifocal y/o bilateral, y el diagnóstico de CPT en hombres y/o niños son más sugestivos de predisposición hereditaria. La asociación familiar puede no ser el resultado de la predisposición genética causada por un gen aislado, sino que podría ser consecuencia de la participación conjunta de múltiples genes de baja susceptibilidad. Se estima que hay aproximadamente un 5% de CTFNM, que pueden ser clasificados en dos grupos.

En el primer grupo, hay un predominio de los tumores tiroideos aunque puedan coexistir otras neoplasias, mientras que el segundo grupo correspondería a los síndromes de cáncer familiar sin preponderancia de los tumores no tiroideos:

En el grupo de síndromes tumorales familiares con predominio de

los tumores tiroideos derivados de células foliculares encontramos:

- a) CPT familiar puro con o sin cambios oncocítico (oxifílico),
- b) CPT con carcinoma renal de tipo papilar
- c) CPT asociado a hiperplasia nodular (bocio multinodular)

Aunque en estos pacientes el CPT no difiere morfológicamente del CPT esporádico, debería considerarse la posibilidad de un caso familiar cuando el CPT es multifocal y/o bilateral y se presenta en un hombre y/o un joven. Debido a que estos casos de CTFNM son más agresivos que los casos esporádicos, merecen un tratamiento más agresivo y un seguimiento más estrecho que los cánceres esporádicos. El grupo de síndromes tumorales familiares con predominio de los tumores no tiroideos hace referencia a los casos que aparecen en la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome tumor hamartoma PTEN/Cowden, el complejo de Carney tipo I, síndromes “Cowden-like”, síndrome de McCune-Albright, síndrome de Werner (progeria del adulto), y la MEN tipo 1 (síndrome de Wermer).

La poliposis adenomatosa familiar (FAP) está causada por la mutación germinal del gen APC y se caracteriza clínicamente por el desarrollo progresivo de múltiples pólipos adenomatosos en colon y recto que progresan a carcinoma. En la FAP hay también lesiones extracolónicas como los quistes epidérmicos, anomalías dentales, tumores gástricos y duodenales, osteomas, hepatoblastomas, desmoides, tumores óseos, tumores del sistema nervioso

central (síndrome de Gardner), e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. En la FAP, los carcinomas tiroideos tienen una prevalencia del 12%, predominan en mujeres (H/M: 17/1) con una edad media de 28 años (rango: 12-53), e histológicamente corresponden a la variante cribiforme-morular de carcinoma papilar.

El síndrome tumor hamartoma PTEN/Cowden (PHTS) es una enfermedad causada por la mutación germinal del gen PTEN, y agrupa al síndrome de Cowden, el síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, el síndrome Proteus y el síndrome tipo-Proteus.

En el síndrome de Cowden hay múltiples hamartomas, lesiones mucocutáneas, macrocefalia y un aumento del riesgo de tumores tiroideos benignos (75%), carcinoma diferenciado no medular de la glándula tiroides (10%), cáncer de mama (25-50%), cáncer de endometrio (5-10%) y otras lesiones.

El complejo de Carney está causado por la mutación del gen PRKAR1A y se caracteriza por lesiones pigmentadas mucocutáneas, mixomas cardíacos y mucocutáneos, adenomas de hipófisis, schwannomas, enfermedad adrenal nodular pigmentada, tumores de células de Sertoli y de Leydig, y lesiones tiroideas en el 15% de los pacientes (múltiples adenomas foliculares, carcinoma papilar y carcinoma folicular de tiroides).

El síndrome de McCune-Albright, está definido por la tríada de

displasia fibrosa polioestótica, manchas cutáneas “café con leche” y pubertad precoz, es debido a mutación del gen GNAS1, y los pacientes desarrollan bocio, adenomas, carcinoma papilar y carcinoma folicular de tiroides.

El síndrome de Werner es autosómico recesivo, y más frecuente en población asiática, por mutación del gen WRN, que predispone al desarrollo de tumores diferenciados y anaplásicos de tiroides, melanoma y otras neoplasias.

La MEN1 (síndrome de Wermer) es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia de 2 a 10 casos por cada 100000 habitantes, y que suele incluir la hiperplasia de paratiroides, adenomas hipofisarios y tumores pancreáticos, además de tumores no endocrinos como lipomas, angiofibromas, collagenomas, adenomas renales y pólipos gastrointestinales. La asociación de neoplasias tiroideas a MEN1 de no está clara. Recientemente se ha propuesto un nuevo síndrome de MEN2c por mutación de RET (V804M), que predispondría al desarrollo simultáneo de carcinoma papilar y carcinoma medular.

También se ha descrito una asociación de carcinoma papilar de tiroides con ataxia-telangiectasia, acromegalia, tumores de paratiroides, y paragangliomas.

Alteraciones genéticas implicadas en el carcinoma papilar de tiroides.

La desregulación de la vía de señalización dependiente de la



proteincinasa de activación mitogénica MAPK es el mecanismo fundamental en la oncogénesis del carcinoma papilar de tiroides.

Esta ruta constituye una de las cascadas moleculares más importantes en la regulación de aspectos clave de la funcionalidad celular como la diferenciación, la proliferación y la migración. Consigue activar factores de transcripción nuclear cuando se activa. RAS es una proteína de unión a GTP que actúa como transductor inicial y común de la señal iniciada tras la activación de los receptores de membrana.

La vía MAPK puede activarse por distintas señales celulares mediante receptores con actividad tirosincinasa (RTK), que pueden activar RAS.

En más del 70% de los casos se encuentra alterado alguno de los tres integrantes de la vía que son el receptor tirosincinasa RET, RAS y BRAF.

El reordenamiento cromosómico de RET, llamado RET/PTC, ocasiona la activación enzimática de esa tirosincinasa. Aparece en un 5-70% de las muestras tumorales.

RET/PTC es un gen quimérico que produce activación constitutiva de RET. No se ha demostrado en otras neoplasias tiroideas distintas del cáncer papilar, pero sí, en alguna tiroiditis crónica autoinmune. Es más frecuente en variantes bien diferenciadas como la clásica que en las más agresivas, y parece actuar en las primeras fases de la transformación tumoral. Se asocia a tumores de bajo potencial de crecimiento, a pacientes más

jóvenes, a variante clásica y a tumores de pequeño tamaño como los microcarcinomas, pero sin embargo parece aumentar la incidencia de extensión a ganglios linfáticos regionales.

Su formación parece estimulada por radiaciones ionizantes (Chernobyl), la estructura tridimensional de la cromatina de las células tiroideas y la escasa respuesta a la apoptosis de estas células.

Menos frecuentes son activaciones constitutivas de otros receptores tirosincinasa como NTRK1, c-MET o EGFR. Los portadores de mutaciones de NTRK-1 tienen peor pronóstico, al igual que EGFR, que en caso de sobreexpresarse condiciona un comportamiento más agresivo (es frecuente en formas pobremente diferenciados y en carcinomas anaplásicos). La sobreexpresión de c-MET es más frecuente en variedades histológicas más agresivas.

El protooncogén RAS codifica una proteína que actúa como transductor de señales de receptores de factores de crecimiento; su mutación hace que se active constitutivamente. Además, tiene acción inhibidora sobre p27, que regula el ciclo celular. La mutación de RAS ocurre hasta en un 30% de los cánceres humanos. Es un potente inhibidor de apoptosis e induce proliferación celular. Cuando su expresión es muy elevada, inhibe genes específicos de células tiroideas, como TTF1 y PAX8, necesarios para diferenciar células tiroideas. Ocurre en neoplasias benignas, diferenciadas

y poco diferenciadas o anaplásicas.

Cuando RAS fosforila BRAF, ésta activa constitutivamente ERK (vía MAPK) e inicia mecanismos celulares implicados en la carcinogénesis.<sup>128</sup>

La mutación de BRAF es la alteración genética más frecuente en el cáncer papilar (condicionando mayor agresividad y peor pronóstico), mientras que RAS está más asociada a los tumores tiroideos con patrón de crecimiento folicular.

La mutación V600E de BRAF es específica de cáncer papilar de tiroides y su prevalencia oscila entre el 35-60% (apareciendo también en algún carcinoma anaplásico que deriva de carcinoma papilar, pero no en otras neoplasias tiroideas). Es una mutación más frecuente en edad adulta, al contrario de lo que sucede con RET/PTC, pero también se ha observado mutación de BRAF en microcarcinomas, siendo también más frecuente en variantes más agresivas de carcinoma papilar como la de células altas o la de células columnares, y muy raras veces en la variante folicular de carcinoma papilar.

La mutación de BRAF (BRAFFV600E) lleva a la fosforilación de ERK. Sin embargo, en estudios celulares,<sup>129</sup> se ha visto que la mera expresión de esta mutación no es suficiente para desdiferenciar las células tiroideas en ausencia de TSH, porque aunque la oncoproteína estimula la síntesis de DNA, también lo hace con la inducción de la apoptosis, resultando en una

ausencia de crecimiento neto. Sin embargo, BRAFV600E, a diferencia de lo que ocurre con RET/PTC1 y RET/PTC3, induce inestabilidad genómica, lo que sugiere que esta oncoproteína puede facilitar la adquisición de eventos secundarios necesarios para estimular el crecimiento y la expansión clonal.

La serie de Nikiforova,<sup>130</sup> describe asociación entre esta mutación de BRAF y la extensión extratiroidea al diagnóstico, pero existen otras series en las que no sucede dicha asociación.<sup>131, 132, 133, 134</sup>

Se ha pensado en la utilidad de estas mutaciones a la hora del diagnóstico precoz mediante PAAF, ya que su especificidad y sensibilidad es cercana al 100% para la mutación T1799A de BRAF, que tiene una prevalencia cercana al 44% en las series estudiadas.<sup>135</sup>

El estudio de estos genes puede tener aplicaciones terapéuticas, como se está empezando a ver con fármacos inhibidores de tirosincinasas como vandetanib, sorafenib o sunitinib.

### 1.15.2. Estadificación del cáncer de tiroides

El estadio clínico-patológico del paciente oncológico ha sido considerado siempre un factor capaz de estratificar al enfermo dentro de una escala proporcional al pronóstico de la enfermedad. La utilidad de estas clasificaciones por estadios se fundamenta en el hecho de que en ellas se incluyen aspectos relativos a la cinética del tumor, como es el tamaño tumoral ; que valoran su agresividad local, como es la invasión de los tejidos peritumorales o la

afectación linfática locoregional; y , finalmente derivados de la capacidad del tumor de colonizar órganos distales.

Han sido propuestos numerosos sistemas de estadificación para CDT. Los más comúnmente usados son:

- **TNM** :Tumor, Size, Node metastasis y distant Metastasis
- **AMES**: Age presentation, Metastasis, Extent, Size of primary tumor.
- **MACIS**: Metastasis, Age at presentation, Completeness of surgical resection, Invasion extrathyroidal, size.
- **DAMES**: añade contenido del DNA nuclear al AMES.
- **EORTC**: (European Organisation for research and treatment of Cancer) que tiene en cuenta: edad, sexo, diferenciación histológica, extensión extratiroidea, metástasis.
- **AGES**: Age at presentation, Grade of tumor, extent, size of primary tumor.
- **SAG**: sexo, edad y grado histológico.

La clasificación de TNM es usada de forma muy extensa para el registro y establece un valor predictor de mortalidad por lo que es la que nosotros usaremos.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) ha designado los estadios del cáncer de tiroides mediante clasificación TNM. <sup>136</sup>

Tumor primario (T): (Referido al papilar y folicular diferenciado)

- Tx El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay pruebas de tumor primario.
- T1 El tumor mide  $\leq 2$  cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
- T1a El tumor mide  $\leq 1$  cm y se limita al tiroides.
- T1b El tumor mide  $>1$ cm pero  $\leq 2$  cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
- T2 El tumor mide  $>2$ cm pero  $\leq 4$  cm en su dimensión mayor y se limita al tiroides.
- T3 El tumor mide  $>4$ cm en su dimensión mayor o cualquier tumor con diseminación mínima fuera del tiroides (por ejemplo, diseminación hasta el músculo esternotiroideo o tejidos blandos).
- T4a .El tumor es de cualquier tamaño y se extiende más allá de la cápsula tiroidea hasta invadir los tejidos blandos subcutáneos, la laringe, la tráquea, el esófago o el nervio laríngeo recurrente.
- T4b .El tumor invade la fascia prevertebral o envuelve la arteria carótida o los vasos mediastínicos.

\* Todos los carcinomas anaplásicos se consideran T4.

- T4a Carcinoma anaplásico intratiroideo.

- T4b Carcinoma anaplásico con diseminación extratiroidea macroscópica.

Ganglios linfáticos regionales (N):

Los ganglios linfáticos regionales son el compartimiento central, los ganglios cervicales laterales y los mediastínicos superiores.

- Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
- N0 No hay metástasis ganglionar linfática regional.
- N1 Metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- N1a Metástasis hasta el nivel IV (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales, prelaríngeos y delfianos).
- N1b Metástasis en los ganglios cervicales unilaterales, bilaterales o contralaterales (niveles I, II, III, IV o V) o en los ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores (nivel VII).

Metástasis a distancia (M):

- Mx No puede evaluarse metástasis a distancia.
- M0 No hay metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.

En resumen en los estadios vemos que hay que diferenciar entre:

### Cáncer papilar o folicular tiroideo (diferenciado)

Pacientes < 45 años

Estadio I	Cualquier T	cualquier N	M0
Estadio II	Cualquier T	cualquier N	M1

Pacientes ≥ 45años

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	cualquier N	M1

### Cáncer medular tiroideo

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio III	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Estadio IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1



## Cáncer anaplásico tiroideo

Todos los carcinomas anaplásicos se clasifican como estadio IV.

Estadio IVA	T4a	Cualquier N	M0
Estadio IVB	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los esquemas de estratificación de riesgo actuales se basan en datos clínicos, patológicos y radiológicos, pero no en características patológicas (subtipos histológicos, mitosis, necrosis tumoral, mínima extensión extratiroidea o invasión capsular, además de detalles moleculares del tumor primario), a pesar de que se está empezando a saber que estos datos son claramente influyentes en el pronóstico de los cánceres.

Se sabe que existen ciertos factores de riesgo para el comportamiento más agresivo:

- Multifocalidad (que puede llegar a ser del 38%).
- Adenopatías metastásicas (alrededor del 28%).
- Compromiso de la cápsula ganglionar.
- Metástasis a distancia.
- Variedades familiares de microcarcinomas tiroideos.

Estos factores parecen no aumentar la mortalidad, pero sí la morbilidad en forma de recidiva local o regional, además de la relacionada con las técnicas quirúrgicas.

## *1.Introducción*

Las guías más usadas sobre cáncer de tiroides insisten en que los carcinomas papilares de un centímetro que no se extienden fuera de la cápsula tiroidea y no son metastásicos ni angioinvasivos tienen una mortalidad que no llega al 0,1% y una recurrencia de aproximadamente un 5%, por lo que la lobectomía total unilateral puede ser un procedimiento definitivo adecuado para estos pacientes <sup>137, 138</sup> .

Otros preconizan tratamiento menos agresivo (lobectomía) para todos los carcinomas papilares bien diferenciados de hasta 1,5 cm intratiroideos y en los carcinomas foliculares mínimamente invasivos de hasta 2 cm en pacientes mayores de 40 años, si bien en el resto de los casos creen conveniente realizar al menos una tiroidectomía total bilateral. <sup>139</sup>

Otros grupos empezaron a abogar por realizar únicamente lobectomías o tiroidectomías totales sin I-131 posteriormente, algunos incluso con independencia de la presencia de metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico. El problema de no realizar tiroidectomía total bilateral radica en que el seguimiento con Tg es mucho más difícil, al igual que los rastreos con radioyodo.

También la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición) recomienda lobectomía e istmectomía para el carcinoma papilar de “bajo riesgo”: diámetro menos de un centímetro, de localización monotípica o monofocal, sin adenopatías regionales, sin extensión microscópica ni

macroscópica, con propiedades histológicas de bien diferenciado, y no correspondiente a formas agresivas<sup>140</sup>. Al igual que estos grupos, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) también indica que para tumores de menos de un centímetro encontrados incidentalmente sin factores de riesgo se puede realizar un tratamiento conservador, dado el curso indolente de los mismos<sup>141</sup>.

Incluso en microcarcinomas múltiples, con tiroidectomía total bilateral asociando en ocasiones ablación con radioyodo, la evolución de estos carcinomas es muy indolente,<sup>142</sup> aunque la extensión de la tiroidectomía no parece variar el comportamiento benigno de los microcarcinomas múltiples sin metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, con igual tasa de recidiva independientemente de la cirugía realizada. Sin embargo, cuando hay ganglios regionales afectados sí se recomienda la tiroidectomía total bilateral.

Las últimas décadas han supuesto grandes avances en la comprensión de la carcinogénesis tiroidea. Los reordenamientos de RET y TRK, que son característicos de los carcinomas papilares, parecen relacionados con rupturas de la doble cadena de DNA, frecuentemente inducidas por radiación. Estudios recientes sugieren que los carcinomas papilares sin esos reordenamientos pueden presentar mutaciones de BRAF, lo que constituye una ruta diferente de tumorigénesis, así como en el caso de reordenamientos de otros genes relacionados con la vía de señalización de

RET.

La mayor parte de los estudios considera que las mutaciones en la vía de señalización de RET y BRAF son mutuamente excluyentes, pero pueden cooperar en la carcinogénesis papilar.

Las neoplasias foliculares (tanto carcinomas como adenomas) suelen mostrar mutaciones de RAS, y los carcinomas foliculares y una minoría de adenomas presentan reordenamientos de PAX8/PPAR gamma.

Las mutaciones germinales de RET, por otro lado, son responsables del desarrollo de tumores medulares hereditarios, pero a diferencia de los reordenamientos que se ven en el cáncer papilar, en este caso se trata de mutaciones puntuales o pequeñas deleciones.

Las mutaciones de p53 son el hallazgo más frecuente en carcinomas tiroideos indiferenciados, que en ocasiones presentan también mutaciones de BRAF (lo que se explica por su origen, en ocasiones, a partir de tumores papilares).

El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides viene dado en primer lugar por la presencia de metástasis a distancia, seguido por la edad superior a 45 años (o menor de 15), el sexo (los varones presentan peor pronóstico), la historia familiar de cáncer, el tamaño de la tumoración, la presencia de invasión vascular o capsular masiva, el grado de diferenciación, la variedad histológica y la presencia de invasión linfática.

## *1.Introducción*

Se establece la estadificación en función del TNM y la edad al diagnóstico, pero sin embargo, la extensión extratiroidea y la presencia de ganglios afectos, que pesan mucho en toda clasificación TNM; en el caso de carcinoma tiroideo no parece demostrado que afecten al pronóstico del mismo.

La inmunotinción difusa e intensa del factor de crecimiento endotelial vascular en pacientes con cáncer papilar se ha relacionado con un alto porcentaje de recurrencia local y metástasis distante. La expresión del gen de supresión tumoral p53, también se ha relacionado con un pronóstico adverso en los pacientes con cáncer tiroideo.

Los pacientes que corren poco riesgo según los criterios de riesgo de edad, metástasis, diseminación y tamaño (AMES, por sus siglas en inglés) son las mujeres menores de 50 años de edad y los hombres menores de 40 sin metástasis a distancia. También comprende este grupo de bajo riesgo a los pacientes mayores con tumores primarios < 5cm y cáncer papilar sin invasión masiva extratiroidea, o con cáncer folicular sin invasión capsular de importancia ni invasión de los vasos sanguíneos.<sup>143</sup> Hay estudios<sup>144</sup> que parecen demostrar que los pacientes fumadores tienen mayor riesgo de muerte por carcinoma diferenciado de tiroides, pero no el hecho de tener una historia familiar del mismo.

Una expresión de NIS (sodium iodide symporter o proteína

transportadora del yoduro, disminuida en estudios con PCR identifica también cánceres de tiroides agresivos.<sup>145</sup>

Las formas de presentación de cáncer de tiroides incluyen el nódulo tiroideo, que es la presentación clínica más típica (con mayor tendencia a crecer con el paso de los años que los nódulos benignos), a veces ya con adenopatías palpables, (30-40% de los carcinomas papilares ya tiene metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico) o con metástasis en pulmón y hueso, (el folicular, principalmente, incluso en 10-20% de los casos, pero sólo da metástasis ganglionares en el 5-10%).

En algunas ocasiones (10% de los carcinomas papilares), ya existe invasión de estructuras peritiroideas, especialmente músculos infrahioideos y tráquea.

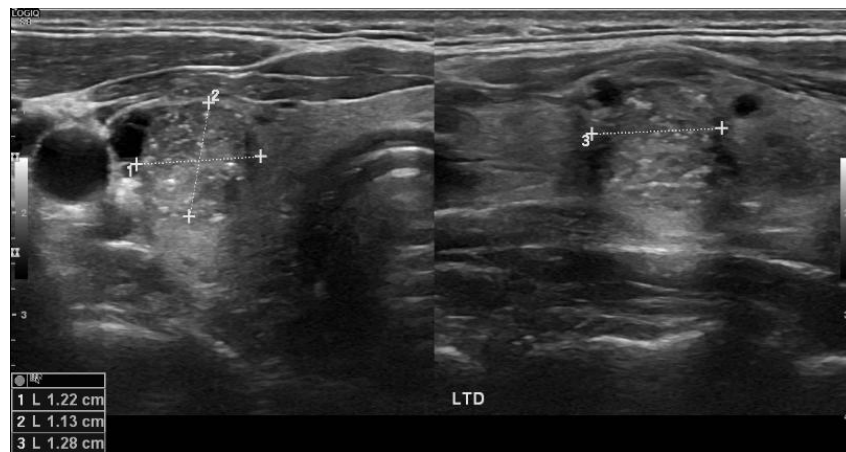
En otros casos, el hallazgo de adenopatías es la forma de presentación, sin llegar a evidenciar un tumor tiroideo primario clínicamente. Hasta en 10-20% de los carcinomas papilares, se puede dar esta situación.

### 1.15.3. Técnicas de diagnóstico por imagen

Es obligatorio hacer un cribaje de tumores tiroideos mediante ecografía. Puede suceder también que sea una metástasis a distancia la que ponga sobre aviso acerca de la existencia de un cáncer de tiroides, lo que sucede con hallazgos nodulares en radiografía de tórax (metástasis pulmonares) o por fracturas patológicas de huesos.

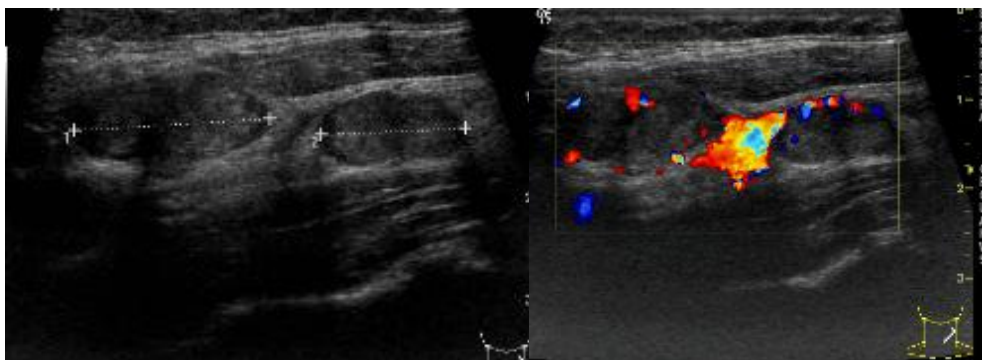
## 1.Introducción

La ecografía sigue siendo la técnica de imagen más importante en la evaluación del cáncer de tiroides, preoperatoriamente así como, en el seguimiento, y debe utilizarse de forma rutinaria para evaluar tanto el tumor primario, como las cadenas linfáticas cervicales locorregionales previo al tratamiento quirúrgico.



*Figura 12: Nódulo sólido hipoecogénico en LTD, de bordes bien definidos por fino halo hipoecoico, y con fino punteado ecogénico en su interior que sugieren microcalcificaciones*

La palpación del lecho tiroideo y de las áreas linfáticas son procedimientos que se realizan de rutina. La sensibilidad de la palpación de las adenopatías cervicales es baja, ya que éstas, son muy pequeñas y están localizadas en el compartimiento central del cuello o junto a vasos. Las adenopatías de 2-3 mm pueden ser detectadas por ecografía con sondas de alta frecuencia (7.5-12 MHz). (Fig.13)

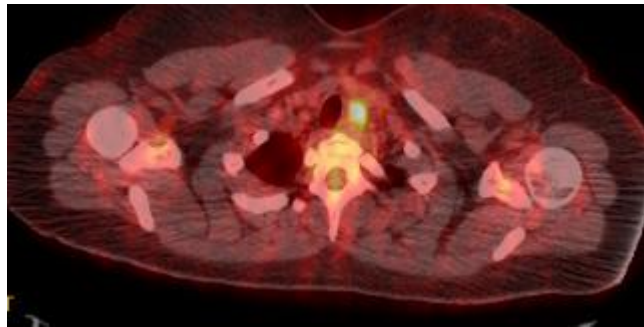


Otras técnicas de imagen (tomografía computarizada con contraste o resonancia magnética) puede considerarse en algunas circunstancias para caracterizar mejor la invasión tumoral y el tamaño del tumor o cuando la ecografía no está disponible en personal experimentado. Las recomendaciones anteriores son aplicables tanto a la cirugía inicial como en las revisiones.

95 / 299



tumorales positivos y resto de pruebas anatómicas negativas, así como, RCT con I-131.



*Figura 14: PET-TAC foco de actividad metabólica patológica paratraqueal izquierdo*

#### 1.15.4. Tratamiento del CDT

La tiroidectomía, la terapia con radioyodo y la supresión con hormona tiroidea, son el eje del tratamiento del CDT. Dependiendo del tratamiento inicial y de otras variables pronósticas, aproximadamente el 30 % de los pacientes con CDT experimentará recurrencias tumorales durante varias décadas y el 66 % de ellas durante la década después del tratamiento inicial <sup>148</sup>

##### 1.15.4.1. Tiroidectomía

El tratamiento primario de todas las formas de cáncer de tiroides es la cirugía.<sup>146,147</sup> Generalmente, se recomienda extraer toda la glándula, o la mayor cantidad de tejido tiroideo que se pueda extraer de una manera segura. Después de la cirugía, es necesario suplementar con hormona tiroidea de por vida.<sup>148</sup>

## 1.Introducción

Algunos autores, recomiendan la realización de vaciamiento central del cuello de manera sistemática en todos los carcinomas papilares.

La tiroidectomía total consiste en la extirpación completa de la glándula tiroides. Existe riesgo (menor del 2%) de lesionar las glándulas paratiroides. Para conservarlas se realiza microdissección conservando su vascularización. Si estas glándulas son lesionadas se produce hipocalcemia, por lo que rutinariamente se realiza tras la tiroidectomía total un control postoperatorio de los niveles de calcio en sangre.

La tiroidectomía parcial es la extirpación de la glándula tiroides dejando parte de ella. Las que más se realizan son la “lobotomía” y la hemitiroidectomía. Con estas técnicas, se pretende extirpar sólo el tejido afectado reservando tejido tiroideo para que sea funcionante (con lo que el paciente no requerirá tratamiento hormonal).

Si la lesión por la que se va a operar es un carcinoma papilar mínimo, menor de 1 cm, el procedimiento de elección sería una lobectomía del tiroides del lado afectado y del istmo.

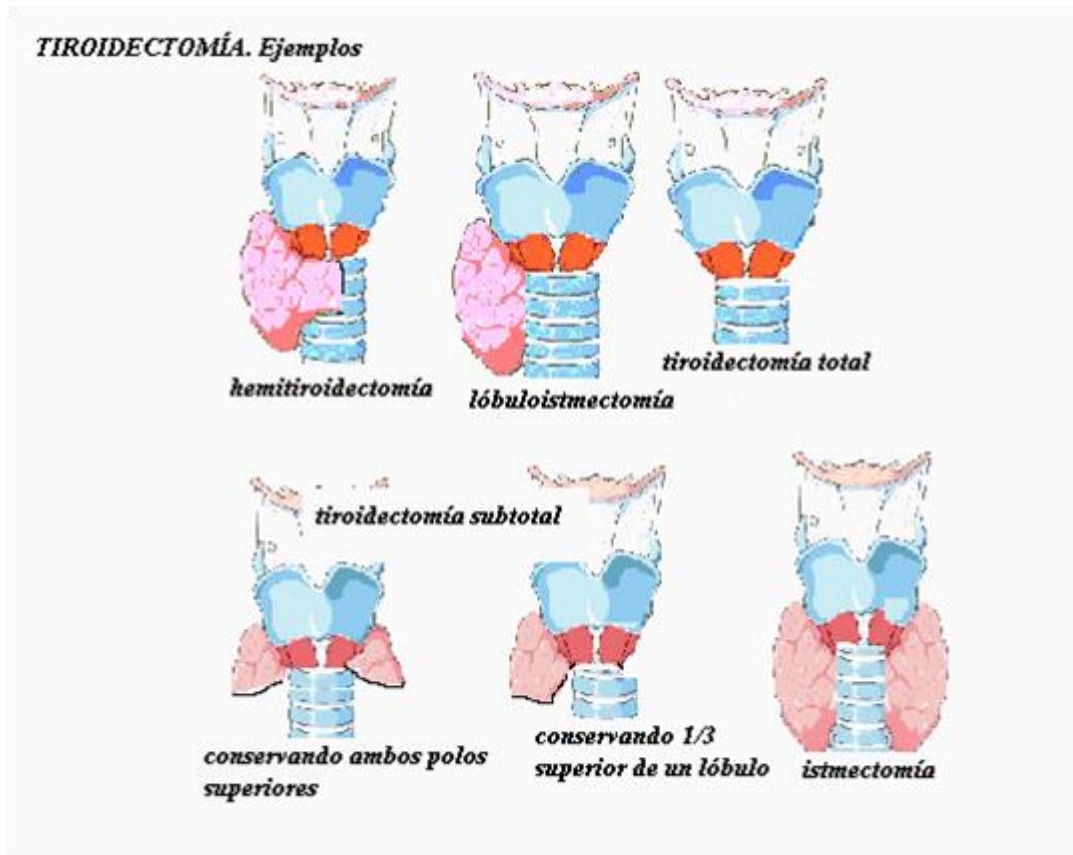


Figura 15: Tipos de tiroidectomía (Fuente: [endocrinoynutricion.files.wordpress.com](http://endocrinoynutricion.files.wordpress.com))

Aun cuando todavía existe controversia acerca del tratamiento apropiado de las lesiones más grandes, la evidencia va a favor de una tiroidectomía casi total, dejando solamente glándula suficiente para preservar el nervio laríngeo recurrente y las glándulas paratiroides.<sup>149</sup>

Existe una correlación inversa significativa entre la extensión de la cirugía y la mortalidad y recurrencia del tumor. El tumor recurre con una frecuencia dos veces mayor después de la tiroidectomía subtotal que con la tiroidectomía casi total, y esto causa una mayor proporción de muertes por cáncer de tiroides. En contraste, parece ser que la extensión de la cirugía

## 1.Introducción

de los nódulos linfáticos no influye sobre la recurrencia o las tasas de supervivencia.<sup>150</sup> De todos modos, se recomienda maximizar la evaluación preoperatoria de metástasis ganglionares usando las técnicas más eficientes de las que disponemos (ecografía ganglionar con sonda de alta frecuencia y citología si procede).

Se debe explorar siempre, el grupo ganglionar 6 (central). Y, en caso de afectación ganglionar, realizar linfadenectomía radical modificada (grupos II, III, IV, V, y VI preservando el músculo esternocleidomastoideo y vena yugular)

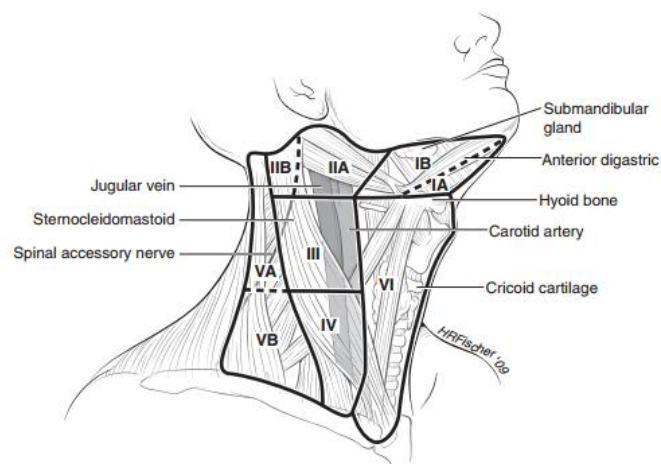


Figura 16: Niveles ganglionares. (Fuente: Thyroid 2009; 19:1-48)

El principal riesgo de una operación de tiroides incluye el posible daño a estructuras anatómicas cercanas, principalmente las glándulas paratiroides (provocando hipocalcemias en incluso el 15%) y los nervios laríngeos recurrentes (que pueden causar ronquera permanente). También la hemorragia que puede causar insuficiencia respiratoria aguda (al igual que la parálisis

laríngea bilateral o la traqueomalacia en grandes masas tumorales), en ocasiones se presenta infección, edema o seroma de la herida. Estas complicaciones, ocurren con mayor frecuencia en pacientes que tienen muchos ganglios linfáticos afectados por el tumor o tumores invasivos, en pacientes que requieren una segunda operación de tiroides, y en pacientes con bocios grandes que se extienden por debajo del esternón. Las complicaciones también son más frecuentes cuando el cirujano no tiene mucha experiencia con operaciones de tiroides. En general, el riesgo de cualquier complicación grave debería ser menor del 2%. A veces, también se considera el hipotiroidismo tras la tiroidectomía total como una complicación, aunque, más bien sería una consecuencia inevitable de la técnica quirúrgica.<sup>151</sup>

#### **1.15.4.2. Aplicación postquirúrgica de radioyodo (I-131)**

La ablación tiroidea consiste en la aplicación postquirúrgica de I-131, cuyo objetivo es destruir todo residuo de tiroides en el lecho tiroideo. La terapia con yodo radiactivo se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con carcinoma bien diferenciado (papilar o folicular) de tiroides desde 1940.

El tejido tiroideo tiene una capacidad única para tomar el yodo de la sangre. Como yodo radiactivo se recoge y se concentra en las células foliculares tiroideas porque tienen un transportador de yoduro de sodio de la

membrana NIS es una glucoproteína transmembrana que tiene un rol pivote en la síntesis de hormonas tiroideas. Es un receptor basal responsable de capturar iodo de la circulación sistémica contra un gradiente electroquímico. Su presencia, es clínicamente útil porque éste, captura radioiodo fácilmente, y por esto es utilizado como una herramienta en estudios de imagen, así como para ablación de tejido tiroideo remanente, incluida las metástasis. NIS es expresado fisiológicamente en mama lactante, incluso en mama no lactante su expresión no es insignificante.<sup>152</sup> En comparación con las células foliculares tiroideas normales, las células cancerígenas han reducido la expresión del transportador, lo que puede explicar la baja captación de I-131 en el tejido del cáncer de tiroides.

Las formas más comunes de cáncer de tiroides son los bien diferenciados, los cuales aún poseen la habilidad de concentrar iodo debido a la presencia de un Simportador Na/I que responde a la hormona estimulante de tiroides (TSH). El carcinoma papilar de tiroides representa el 87-90% de todos los cánceres de tiroides y más del 10% de los restantes son representados por el carcinoma folicular. Ambos son tumores bien diferenciados derivados del epitelio folicular. Nosotros, sólo revisaremos estos dos tipos de neoplasias tiroideas.

El I-131 causa la muerte de las células tiroideas por la emisión de rayos beta que tienen una longitud de onda corta (de 1 a 2 mm). El I-131 es un radionúclido emisor beta y gamma con una vida media de 8 días. Las partículas

gamma emitidas poseen una energía de 364 KeV y la partícula Beta tiene un pico máximo de emisión de 0.61 MeV con una media de energía de 0.192 MeV y un rango de penetración en el tejido de 0.8mm.

El I-131 está disponible como yoduro sódico, con una alta actividad específica, en solución líquida o en cápsulas para su ingestión oral. Es rápidamente absorbido en el tracto digestivo. La mayor parte de la radiación procede de las partículas Beta, con una penetración máxima en los tejidos de 2mm. La radiación gamma sólo contribuye al 10% del total de la radiación. .

**Las indicaciones claras del tratamiento con radioyodo son: (grado de evidencia 2+C)**

- tumores de >4cm
- tumor de cualquier tamaño con extensión extratiroidea (pT4)
- metástasis a distancia conocidas.

**No se recomienda en (grado de evidencia 2+C)**

- Tumor de <1cm unifocal (T1a)
- Sin invasión capsular
- Sin histología agresiva (carcinoma papilar clásico o papilar variante folicular)
- Ca. Folicular , mínimamente invasivo <1 cm
- Sin angioinvasión

- No invasión de cápsula tiroidea
- N0 clínico y/o por anatomía patológica.
- M0 clínico

**Indicaciones en las que no hay consenso** (pero se reconoce que los pacientes con las mencionadas características presentan un alto riesgo de recurrencia por lo que se podrían beneficiar del I-131). (Grado de evidencia 4D)

- tumores de gran tamaño
- tumores con extensión extratiroidea
- tipos histológicos desfavorables (células altas, columnar o papilar esclerosante difuso, elementos pobremente diferenciados).
- ampliamente invasivo histológicamente
- múltiples nódulos linfáticos, gran tamaño de las metástasis ganglionares, alto ratio entre ganglios positivos y negativos, afectación extracapsular ganglionar.

#### Tratamiento del tejido tiroideo residual a la cirugía

El protocolo empleado habitualmente supone la realización de rastreo corporal pretratamiento con I-131 previa supresión de hormona tiroidea, tras el cual si no se aprecian restos se puede obviar la realización de tratamiento ablativo.

Hay que tener en cuenta que hay autores que consideran que las bajas



dosis administradas en el mismo puedes ser causa de falsos negativos, y que el que tiene más importancia es el RCT postratamiento que permite visualizar incluso lesiones muy pequeñas.

La terapia con radioyodo es normalmente llevada a cabo a las 4-6 semanas tras la cirugía siempre y cuando en ese periodo no se haya restablecido la ingesta de hormona tiroidea sustitutiva y se haya evitado la contaminación por yodo (TAC con contrastes yodados, uso de antisépticos que contengan povidona yodada (betadine).

Si no se puede realizar en ese periodo lo haremos preferentemente antes de los 6 meses.

En ausencia de un beneficio comprobado en la supervivencia o recurrencia de la enfermedad, no se recomienda rutinariamente ablación con I-131 para los pacientes con cáncer unifocal  $<1$  cm sin otras características de alto riesgo (metástasis a distancia, invasión vascular, extensión extratiroidea, subtipos histológicos de alto riesgo y posiblemente con metástasis ganglionares) o para pacientes con cáncer multifocal cuando todos los focos son  $<1$  cm y no hay otras características de alto riesgo.

Su uso ablativo se basa en el intento de destrucción de todo tejido tiroideo normal, para lo que se necesita una tiroidectomía total bilateral previa. El objetivo de su uso es mejorar la sensibilidad y especificidad de las mediciones de Tg en suero como marcador tumoral del seguimiento y

aumentar la especificidad de la exploración RCT con I-131 para la detección de enfermedad recurrente o metastásica mediante la eliminación de la captación por el tejido normal residual.

### **Contraindicaciones del tratamiento con radioyodo**

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas para el tratamiento con yodo radioactivo <sup>153</sup>. Tejido tiroideo fetal es funcional en las 10-12 semanas y podría ser destruido por el yodo radioactivo, resultando en cretinismo. El yodo radiactivo sólo debe ser administrado si una mujer tiene una prueba de embarazo negativa antes de la administración del tratamiento.

Hay aumento de la actividad del yoduro de sodio en el tejido mamario estrogenizado, por ello, la lactancia debe interrumpirse al menos seis a ocho semanas antes de la terapia con yodo radiactivo a fin de reducir la absorción de yodo radiactivo por el tejido mamario, e incluso administrar fármacos agonistas de la dopamina tales como cabergolina para disminuir la prolactina en suero y por lo tanto reducir el tiempo que se requiere antes administrar con seguridad el 131-I a las mujeres lactantes .<sup>154</sup>

### **Preparación del paciente –**

Para poder proceder a la ablación de los restos tiroideos estos éstos deben ser estimulados previamente para que la captación de radioyodo por ellos sea máxima .El tejido tiroideo es estimulado por la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Hay dos métodos para aumentar la TSH, retirada de la

hormona de la tiroides o la administración de TSH humana recombinante (TSHrh).

El cese de la terapia de tiroxina ( $T_4$ ), debe realizarse al menos 4 semanas previas a la administración del I131 con el objetivo de que la concentración de  $T_4$  en suero del paciente disminuya lo suficiente como para permitir que la concentración de TSH en suero se eleve por encima de 25 a 30 mU / L

Utilizamos TSHrh para la ablación de rutina del remanente y la exploración de seguimiento, a menos que sea necesario realizar rastreo pretratamiento al paciente porque no estemos seguros de que presente enfermedad residual macroscópica, metástasis a distancia, lo que supondría modificar la dosis terapéutica de yodo posterior.

La TSH recombinante se puede administrar en aquellos pacientes en los que hipotiroidismo severo puede ser relativamente contraindicado (por ejemplo, los adultos de edad avanzada, los pacientes con depresión, insuficiencia cardíaca congestiva, o apnea del sueño severa).

El régimen de dosificación recomendado son dos dosis de 0.9 mg de tirotropina alfa, administradas en un intervalo de 24 h mediante inyección IM en el glúteo

Para la toma de imágenes o ablación con radioyodo, la administración de éste debe realizarse 24 h después de la última inyección IM de TSHrh .La

gammagrafía debe realizarse entre 48 -72 horas después de la administración del yodo radioactivo, mientras que la gammagrafía posttratamiento se puede retrasar unos días más para permitir que se reduzca la actividad de fondo (en nuestro caso la realizamos entre el 3ª y 5ª día postadministración de la dosis ablativa.)

Para la determinación de Tg sérica durante el seguimiento diagnóstico, la muestra de suero debe obtenerse 72 h después de la última inyección de TSHrh.

### **Dieta baja en yodo**

Para maximizar la absorción del radioyodo en las células tiroideas, se sugiere que los pacientes sigan una dieta baja en yodo durante 7 a 10 días antes y para uno o dos días después de administrar I-131.<sup>155</sup> Esta sugerencia es coherente con las directrices ATA. En nuestro caso, todos nuestros pacientes la siguieron durante 2 semanas.

El beneficio de una dieta baja en yodo antes del tratamiento con yodo radioactivo en la captación ganglionar metastásica no está tan bien documentado<sup>156, 157</sup>. El uso teórico de esta recomendación es que al disminuir las concentraciones en plasma de yodo se incrementa la expresión de la proteína transportadora de yoduro (NIS), y como resultado, se incrementa la captación de I-131 en el remanente de tejido tiroideo.

## Exploración de diagnóstico (RCT)

Las exploraciones de diagnóstico para la localización de la absorción antes de la ablación o la terapia por lo general se realizan utilizando dosis bajas de  $^{131}\text{I}$  administrados por vía oral de 2 a 5 mCi (74 a 185 MBq) con adquisición de imágenes de todo el cuerpo 48 a 72 horas más tarde de la administración para identificar el tejido de la tiroides y posible metástasis<sup>158</sup>. Alternativamente, un 1,3-5 mCi (48 a 185 MBq) de yodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ) de exploración se puede realizar con las imágenes de todo el cuerpo de 6 a 24 horas más tarde pero su elevado coste hace que en la práctica clínica no se utilice como primera opción.

Una mayor sensibilidad para la detección de tumor residual o metastásico se puede lograr con el uso de actividades superiores<sup>159</sup>, pero cantidades más altas (> 5 a 10 mCi  $^{131}\text{I}$ ) podría conducir a una reducción de la absorción del yodo radiactivo administrado con intención terapéutica posteriormente debido a la radiación subletal de la dosis de diagnóstico<sup>160</sup>.<sup>161</sup> El aturdimiento o “stunning” puede ser el resultado de la disminución inducida por la radiación en la síntesis de ADN, así como la transcripción del gen de la proteína transportadora de yoduro de sodio (NIS), como se sugiere en estudios in vitro de tirocitos porcina .

Combinando los resultados de múltiples estudios, probablemente no hay diferencias significativas entre carcinomas papilares y foliculares en la frecuencia de captación detectable por la enfermedad recurrente o metastásica. Sin embargo, ciertos subtipos histológicos, como el cáncer oxifílico folicular

(comúnmente llamado cáncer de células de Hürthle), la variante de células altas de cáncer papilar y carcinomas pobremente diferenciados, concentran I-131 con menos frecuencia en sitios metastásicos. Los pacientes mayores también pueden ser menos propensos a tener una captación adecuada en las metástasis.<sup>162</sup>

A menudo, durante el seguimiento, los rastreos de control pueden mostrar falsos positivos de metástasis a distancia que deben ser interpretados con cautela.

Una causa de falsos positivos en los rastreos de control postratamiento son debidos a la absorción fisiológica de la I-131 en la mama, glándulas salivales, o timo;<sup>163</sup> también pueden ocurrir con exudados patológicos, conductos hepáticos dilatados<sup>164</sup>, o tumores benignos no tiroideos.<sup>165</sup>

Tras el tratamiento ablativo con I-131 realizamos RCT postratamiento para evaluar la captación en restos tiroideos y /o posibles metástasis a distancia.

Una vez realizado el RCT postratamiento se dan instrucciones al paciente para reanudar la ingesta de hormona tiroidea paulatinamente en el caso de que se hubiera realizado tras supresión hormonal (levotiroxina off).

Realizamos RCT con I-131 de control a los 6-12 meses previo estímulo con TSHrh, y determinación simultánea de marcadores Tg y AcTg al 5ª día pos estímulo con TSHrh. Sólo en casos seleccionados donde se sospeche la posibilidad de un segundo tratamiento con radioyodo lo haremos en hipotiroidismo o por otros motivos (no autorización de la compañía de seguros

del importe de la TSHrh)

Posteriormente se debe administrar hormona tiroidea a dosis supresiva.

El papel del tratamiento supresor de TSH tras el tratamiento inicial es doble:

- El primer objetivo es corregir el hipotiroidismo mediante una dosis adecuada para conseguir unas concentraciones sanguíneas normales de hormona tiroidea.
- El segundo objetivo es inhibir el crecimiento dependiente de la TSH de las células del cáncer residual mediante la disminución de la concentración sérica de TSH a valores menores o iguales a 0.1 mU/L.

En los pacientes considerados en remisión completa en algún momento no es necesario suprimir la TSH endógena por lo que el tratamiento puede pasar de supresor a sustitutivo.

El fármaco de elección es  $T_4$  o levotiroxina. La dosis inicial de levotiroxina debe ser suficiente para disminuir la TSH sérica a valores menores iguales a 0.1 mU/L. No hay dudas de que llevar la supresión de TSH a menos de ese valor ( $\leq 0.05$ ) da lugar a un mejor resultado. El valor de TSH se determina al menos 3 meses después del inicio del tratamiento. Luego se ajusta la dosis diaria de  $LT_4$  mediante una disminución o un aumento de 25  $\mu\text{g}$ /

d y se vuelve a monitorizar la TSH sérica al cabo de 3 meses. Cuando se alcanza la dosis óptima de  $T_4I$ , no se debe modificar y se monitoriza la  $T_4I$ , la  $T_3$ libre (opcionalmente) y la TSH sérica cada 6-12 meses.

El tratamiento supresor de TSH (TSH sérica  $\leq 0.1$  mU/L) es obligatorio en los pacientes con evidencia de enfermedad persistente (como la Tg sérica detectable sin otra evidencia de enfermedad). Para los pacientes de alto riesgo que han alcanzado una remisión aparente después del tratamiento, se aconseja un tratamiento supresor durante 3-5 años. En los pacientes de bajo riesgo considerados curados el riesgo de recurrencia posterior es escaso ( $<1\%$ ) y la dosis de  $LT_4$  puede ser disminuida inmediatamente, con el objetivo de una concentración sérica de TSH en la parte inferior del límite normal (entre 0.5 y 1.0 mU/L) y cada 3 meses una determinación de tiroglobulina y TSH el primer año, pasando a hacerlo semestralmente después.

### **Complicaciones del tratamiento con I-131**

Las complicaciones agudas y crónicas del tratamiento con yodo radiactivo pueden limitar la utilidad del mismo. A corto plazo, en un 10 al 30% de los pacientes, en particular cuando se administran dosis más altas, se produce una tiroiditis, edema indoloro cuello, sialoadenitis, y hemorragia del tumor.<sup>166</sup>

- Las náuseas, que pueden aparecer tras la administración I-131 se



pueden tratar con metoclopramida oral, 10 mg o motilium 10 mgr / 8h. Además, se anima a los pacientes a beber grandes volúmenes de agua (2-3 litros / d) para promover una eliminación más rápida del yodo radiactivo vía urinaria.

- Estreñimiento. Este suele aparecer con más frecuencia cuando el tratamiento se realiza previa supresión de hormona tiroidea (levotiroxina off). Se pueden administrar laxantes que no contengan yodo, si el paciente no ha tenido una evacuación intestinal en las 12- 24 horas después de la administración de la dosis ablativa de I-131 (para facilitar la eliminación de yodo radiactivo en el colon y evitar la irradiación innecesaria del mismo).
- Sialadenitis. La mayoría de los pacientes tratados con I-131 experimentan reducción dosis-dependiente en el flujo salival<sup>167</sup> y disminución transitoria o alteración del sentido del gusto. Algunos autores, recomiendan para reducir el riesgo de sialoadenitis, el uso de caramelos de limón en las primeras 24 horas, aunque en otros estudios, éste se asoció con mayores tasas de sialoadenitis, hipogeusia, y xerostomía debido al aumento de la entrega hematógena de yodo radioactivo en el tejido de la glándula salival<sup>168, 169</sup>. Por lo tanto, el uso de caramelos de limón u otros sialogogos como un medio para reducir la sialoadenitis radiación sigue siendo controvertida.<sup>168</sup> El yodo radiactivo se lava rápidamente después de la administración del zumo de limón,<sup>170</sup> pero se necesitan estudios adicionales para determinar el momento óptimo de la administración para reducir el suministro de yodo radiactivo a las glándulas salivales y proporcionar un lavado óptimo.

- Los antiinflamatorios no esteroideos son los medicamentos más adecuados para aliviar los síntomas de sialoadenitis aguda; los glucocorticoides rara vez son necesarios, pero son eficaces en los casos más graves. La caries dental y la extracciones dentarias, fueron marcadamente mayor en los pacientes que desarrollaron xerostomía postadministración de radioyodo, como se ha descrito en estudios observacionales realizados, por lo que, se debe aconsejar a los pacientes una adecuada higiene bucal y el cuidado dental regular.

- Amifostina, que funciona como un radioprotector por los radicales libres inducidos por la radiación en el tejido no maligno, se ha recomendado para reducir la frecuencia y severidad de las sialoadenitis después de la terapia con yodo radiactivo.<sup>171</sup> Pero, es posible, que la amifostina proteja el tejido normal de la glándula salivar del daño inducido por la radiación,<sup>172</sup> y por lo tanto, su uso probablemente debería limitarse al paciente ocasional que requiere múltiples administraciones de yodo radioactivo por metástasis en lugar de, su uso adyuvante para la ablación del remanente tiroideo. Los menores efectos secundarios han sido descritos con la administración subcutánea, 500 mg, antes de yodo radiactivo ingestión.

- Aparición de 2ª neoplasias tras el tratamiento con I-131.

Después de la terapia con yodo radiactivo para el cáncer de tiroides <sup>173</sup> se ha descrito un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias. Dada la presencia de la proteína transportadora de yoduro (NIS) en las glándulas

salivales y tejido mamario estrogenizado, y ser los tejidos gastrointestinales y urinarios vías de excreción fisiológicas del yodo radiactivo, es posible la hipótesis de que se produzcan cánceres gastrointestinales y vesicales, en glándulas salivales y mamas con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de tiroides tratados con yodo radiactivo<sup>174</sup>. El riesgo de la leucemia mieloide aguda también se incrementa.<sup>175</sup> La prevalencia, es de aproximadamente 0,5 por ciento, por lo general se produce entre 2 y 10 años después de la terapia I-131.<sup>176</sup> El riesgo, es considerablemente más bajo cuando la dosis total recibida en sangre por tratamiento es de menos de 2 a 3 Gy o se han administrado múltiples tratamientos con dosis pequeñas.

- En un estudio de 6840 pacientes tratados por cáncer de tiroides en Suecia, Italia y Francia, el 62 por ciento de los pacientes que recibieron terapia con yodo radiactivo (con una actividad media acumulada de 162 mCi,<sup>177</sup> presentaron un incremento significativo del riesgo de neoplasias malignas secundarias en hueso y el tejido blando (riesgo relativo (RR)= 4,0), órganos genitales femeninos (RR =2,2), sistema nervioso central (RR =2,2), y leucemia (RR= 2,5). Además, se observó una relación de dosis-respuesta entre la actividad administrada y el riesgo de neoplasias malignas sólidas y de leucemia. Aunque el cáncer de mama fue diagnosticado con mayor frecuencia en mujeres tratadas por cáncer de tiroides, no se identificó ninguna relación entre el yodo radiactivo y el cáncer de mama.
- Un meta-análisis realizado en 2009 encontró un RR= 1,19 de 2ª

neoplasias en pacientes con cáncer de tiroides tratados con yodo radiactivo en comparación con los no tratados con I-131.<sup>178</sup>

Es importante señalar que mientras que las altas dosis acumulativas de radioyodo pueden estar asociadas con un aumento estadísticamente significativo de segundas neoplasias malignas (riesgo relativo), la magnitud de este riesgo (riesgo absoluto) es bastante pequeña. Sin embargo, cualquier riesgo de malignidad secundaria requiere un análisis cuidadoso de los riesgos frente a los beneficios de la radioablación para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y para aquellos pacientes con cáncer de tiroides persistente o recurrente que pueden recibir un tratamiento complementario con radioyodo.

Un dato a tener en cuenta es los pacientes preparados con TSHrh presentan una menor radiación corporal total inferior que aquellos sometidos a retirada de la hormona tiroidea, debido fundamentalmente a la más rápida eliminación de yodo radiactivo en pacientes esteroideos frente a los pacientes en hipotiroidismo. De hecho, en un estudio realizado,<sup>179</sup> la frecuencia de translocaciones en los linfocitos periféricos después de yodo radiactivo fue mayor en los pacientes preparados con retirada de hormona tiroidea (T4 off) en comparación con los preparados con TSHrh.

- Función gonadal. Podemos encontrarnos con oligospermia transitoria y disminución de la función ovárica, pero la infertilidad masculina subsecuente es rara excepto después de altas dosis.<sup>180</sup>
- En un estudio de hombres que reciben menos de 150 mCi (5,5 GBq) de

yodo radiactivo, se produjo un aumento transitorio de la hormona folículo estimulante (FSH), pero no de oligospermia o cambio en los niveles de testosterona en suero<sup>181</sup>; un tercio de los hombres que recibieron 350 a 750 mCi (13 a 27,7 GBq) desarrolló oligospermia transitoria. Una revisión sistemática<sup>182</sup> concluyó, que la evidencia bioquímica de daño gonadal puede ser apreciada hasta 18 meses después del tratamiento con yodo radioactivo, pero no se identificaron efectos sobre la fertilidad y la descendencia.

- Amenorrea transitoria de uno a cuatro meses se produce en aproximadamente el 10 al 25 por ciento de las mujeres tratadas con yodo radioactivo.<sup>183</sup> En un estudio de mujeres que habían recibido terapia con I-131 para el cáncer de tiroides antes de los 45 años, la menopausia se produjo en promedio 1,5 años antes que en las mujeres con bocio nodular tratados con dosis equivalentes de T<sub>4</sub>
- Las anomalías genéticas y cromosómicas en los niños debido a la exposición de los padres a I-131 probablemente ocurran en sólo el 1 por ciento de los nacidos vivos después de dosis administradas acumulativos de 500 mCi (18.500 GBq), e incluso con menos frecuencia después de dosis más bajas. La posibilidad de embarazo en las mujeres tratadas con I-131 antes de quedar embarazadas suele ser normal.<sup>184</sup>
- Obstrucción del conducto nasolagrimal .La obstrucción del conducto nasolagrimal, presentando epífora, se puede producir después una actividad administrada de 100 mCi,<sup>185</sup> y puede ser causa de falsos positivos en el RCT

en la órbita.<sup>186</sup>

#### **1.15.4.3. Seguridad radiación**

En 2011, la American Thyroid Association (ATA) publicó las recomendaciones sobre seguridad radiológica para pacientes, familiares, cuidadores, y el público después de una terapia con I-131.<sup>187</sup> Las recomendaciones se basan en la experiencia clínica y los datos disponibles. Sin embargo, los datos sobre los resultados a largo plazo son limitados. Las recomendaciones están de acuerdo con la Comisión Reguladora Nuclear (Nuclear Regulatory Commission, NRC) que sigue el principio de reducir la exposición a la radiación a niveles tan bajos como sea razonablemente posible. (Criterios ALARA, as low as Reasonably Achievable")

- Criterios de alta de pacientes - De acuerdo con las regulaciones de la IAEA -Organismo Internacional de Energía Atómica-, un paciente tratado con I-131 puede ser dado de alta de la habitación de terapia metabólica siempre y cuando la exposición a la radiación de sus familiares o contactos más cercanos no exceda de 5 mili Sieverts (mSv, 500 mrem) por año y la exposición al público general, un niño o una mujer embarazada no sea superior a 1 mSv en un año. La exposición a la radiación se puede calcular en mrem o mSv utilizando la tasa de dosis. Para el cálculo de la dosis total efectiva equivalente se tiene en cuenta la información específica del paciente, como la actividad de I-131 administrado, la vida media física y biológica del I-131, y la duración

prevista de tiempo de exposición a los familiares o cuidadores. Las tasas de dosis se establecen para una distancia de 1 m de la fuente de radiación (es decir, del paciente).

- Precauciones posteriores al tratamiento

Los pacientes que reciben yodo radiactivo tienen el potencial de exponer a sus contactos cercanos y a su hogar a muy bajos niveles de radiación a través de la saliva, la orina o la radiación que emite de su cuerpo. Para garantizar la seguridad de los miembros de la familia, cuidadores y otros individuos, se recomiendan varias precauciones.

- Seguridad para los miembros del público general

Los pacientes tratados deben recibir asesoramiento específico sobre las precauciones necesarias para reducir la exposición a radiaciones. El paciente tratado debe permanecer al menos a 1 metro de distancia de los familiares, cuidadores, y el público en general tanto como sea posible durante aproximadamente 1 semana después del tratamiento. En general, el paciente tratado debe ser instruido para evitar el transporte público y acudir a lugares públicos (cine...) donde no pueda evitar el contacto próximo prolongado con otra persona.

- Para proteger a los miembros del hogar de la exposición a la radiación, se le dan al paciente las siguientes normas que debe seguir durante aproximadamente 1 semana al alta:

- Evitar dormir en la misma cama con otro adulto, mujer embarazada,

bebé, o niño

- Evitar relaciones sexuales
- toallas, cuchillas de afeitar, cepillos de dientes de uso exclusivamente personal
- Usar utensilios de comida (vasos, cubiertos, servilletas,.....) preferentemente de un solo uso.
- Lavar la ropa de cama, toallas, ropa en contacto íntimo con posibles secreciones, (saliva, sudor, semen...) aparte del resto de los familiares con agua abundante.
- La duración del período de restricción depende de la dosis recibida, la cantidad de tejido tiroideo, y velocidad de eliminación. A modo de ejemplo, los pacientes tratados deben evitar dormir en la misma cama con un adulto durante 1 semana y puede que hasta 2-3 semanas con una pareja embarazada, bebé, o niño después del tratamiento con 200 mCi (7.400 MBq). El período de restricción se calcula individualmente para cada paciente tratado en función de la dosimetría al alta.
- La higiene personal

El I-131 se excreta por vía renal y la excreción es máxima durante las primeras 48 horas después del tratamiento. Los pacientes deben mantenerse bien hidratados (2-3 litros de líquido al día) y orinar con frecuencia. Para evitar la contaminación personal, los pacientes deben ser meticulosos en su higiene personal, limpiando las superficies que pueden llegar a ser contaminada con



orina, heces, vómito, sangre o sudor durante 48 horas después del tratamiento.

La ropa de cama o en contacto íntimo con la piel que haya podido mancharse de orina, sudor se pueden lavar en la lavadora. Los platos y utensilios se pueden lavar a mano o en el lavavajillas. Los residuos desechables pueden ser arrojados al inodoro. Residuos no desechables (es decir, compresas para la incontinencia) se deben tirar en una bolsa de basura de plástico dedicado a los residuos radiactivos que se guardaran en el almacén de residuos de las instalaciones de medicina nuclear hasta que puedan ser eliminados como basura normal.

- Los viajes internacionales

Los bajos niveles de actividad de  $^{131}\text{I}$  (0.0003 mCi [0.01 MBq]) puede ser detectados por los sistemas de detección de radiación de los aeropuertos o fronteras internacionales. Los pacientes tratados pueden activar alarmas durante 95 días después de la terapia. Por lo tanto, los pacientes que viajan dentro de tres a cuatro meses después de recibir  $^{131}\text{I}$  requieren documentación especificando la fecha de tratamiento, tipo y dosis de radionúclidos, el centro de tratamiento, e información de contacto del médico que administró el tratamiento.

- Futuro del embarazo

En las mujeres diagnosticadas de cáncer de tiroides y que son sometidas a tratamiento con yodo radiactivo, el embarazo generalmente se debe retrasar por lo menos 9 meses-1año después de la terapia para asegurarse tras la

realización de RCT de control, ecografía y determinación en suero de marcadores para asegurarnos que cumple criterios de libre enfermedad.

En los hombres, parece razonable retrasar los intentos de tener descendencia durante un período de tres a cuatro meses para permitir la recuperación de la oligospermia transitoria que puede seguir la terapia con I-131. Sin embargo, en algunos hombres, la fertilidad puede no ser restaurada hasta un año o más después del tratamiento, sobre todo en aquellos que recibieron altas dosis acumulativas de yodo radiactivo (> 350 mCi).

### **1.15.4.4. Tratamiento hormonal sustitutorio**

En caso de tiroidectomía total por cáncer es imprescindible el tratamiento hormonal, ya no sólo con fines sustitutivos, sino también supresivos, ya que a altas dosis disminuyen hasta casi hacer desaparecer los niveles de TSH, la cual estimula el crecimiento del tiroides, y también el factor de crecimiento endotelial vascular de las células de carcinoma diferenciado. Cuanto más agresivo sea el cáncer, más bajos deberían permanecer los niveles de TSH (añadiendo valor a las mediciones de tiroglobulina).

### **1.15.4.5. Factores pronósticos**

Las guías de la ATA (American Thyroid Association) indican que para cáncer papilar multifocal microscópico, cuando todos los focos son

menores de un centímetro, la ablación con radioyodo no presenta ningún beneficio a la hora de prevenir las recurrencias. La ablación con I-131 no se recomienda para pacientes con cáncer unifocal <1 cm sin otras características de riesgo. Sin embargo, algunos autores han descrito que hay un subgrupo de pacientes con microcarcinoma que presentan recurrencia. Estos suelen asociarse con afectación linfática, mayor tamaño tumoral y ausencia de tratamiento ablativo del remanente tiroideo con radioyodo. Por lo que éste subgrupo podría beneficiarse de la ablación con I-131 disminuyendo el riesgo de recurrencia y aumentando el período libre de enfermedad.<sup>188</sup>

Otros estudios empiezan a tener en cuenta factores como la multifocalidad o la presencia de metástasis ganglionares para ajustar el tratamiento a la evolución prevista.<sup>189</sup> Así, parece claro que hay más recurrencias en pacientes con microcarcinomas múltiples, que en aquellos con un único microcarcinoma cuando no se había realizado una tiroidectomía total o casi total bilateral. Dentro de los pacientes con microcarcinomas múltiples el realizar tiroidectomía total bilateral parecía proteger de la recurrencia frente a la lobectomía.

En pacientes que no recibieron yodo ablativo la recurrencia es más frecuente en tumores multifocales que en únicos, aunque no se demostró que el I-131 redujese la recurrencia en pacientes con tumores múltiples o con metástasis ganglionares. Los pacientes con ganglios positivos tuvieron más recurrencias independientemente de la extensión de la cirugía y del

uso de radioyodo.

En el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) las recurrencias locales y metástasis a distancia son muy frecuentes, particularmente durante los primeros años de seguimiento, pero a veces ocurre muchos años más tarde. La supervivencia en estos casos disminuye hasta un 40 % cuando las metástasis están presentes<sup>190</sup>, por ello la detección precoz y el tratamiento de las recurrencias de CDT y metástasis son esenciales para el pronóstico vital del paciente. Por todo esto el tratamiento con radio yodo juega un papel importante en el manejo de los pacientes con CDT<sup>191</sup>.

### EDAD

La edad es un factor pronóstico independiente de mortalidad en carcinoma papilar y folicular estudiados juntos, o separadamente.

La mortalidad es baja entre los grupos de pacientes por debajo de los 40 años y se incrementa con la edad, particularmente a partir de los 40, 45, 50 ó 60 años.

Se encuentran diferencias en el pronóstico según el sexo cuando en las edades críticas se analiza ambos grupos por separado. No obstante, la edad sigue siendo el factor pronóstico independiente más importante en los análisis multivariante, confirmado en los estudios observacionales a niños con baja incidencia de mortalidad. Los pacientes mayores suelen tener tumores más agresivos localmente y con mayor incidencia de metástasis a distancia al

diagnóstico y variantes histológicas más agresivas. Incluso los tumores son menos diferenciados, por lo que la captación de yodo es menos frecuentemente observada en las metástasis que presentan. Este hecho es bastante menos observado en sujetos jóvenes.

## SEXO

En algunas series pero no en otras el sexo masculino es considerado un factor independiente de peor pronóstico.

## HISTORIA FAMILIAR

En algunas series pero no en otras la historia familiar de CPT se asocia con tumores más agresivos.

## FACTORES HISTOPATOLOGICOS

La supervivencia a largo plazo es significativamente mayor en los CPT que en los CFT (carcinomas foliculares de tiroides).El pronóstico menos favorable en pacientes con CFT está relacionado con la mayor edad y la mayor extensión del tumor al diagnóstico. Además, el pronóstico de estos dos tipos histológicos puede variar según sus respectivas variantes histológicas.

En el CPT, la variante de células altas y de células columnares ha sido demostrado que conllevan un peor pronóstico. Las variantes encapsulada y folicular conllevan un pronóstico favorable, aunque son algo más agresivas. Un pronóstico intermedio se ha descrito en la variante esclerosante difusa.

La distinción clásica entre CFT mínimamente invasivo con buen pronóstico y con lesiones ampliamente invasivas con pronóstico menos favorable. La invasión vascular es un factor crítico que empeora el pronóstico a mayor y más avanzada. Por otro lado el grado de invasión de la cápsula del tumor es un factor de limitada relevancia pronóstica.

Los carcinomas pobremente diferenciados (sólidos, trabecular o insular) están asociados a un peor pronóstico. A largo plazo el pronóstico de un carcinoma de células de Hürthle es similar al de CFT. Algunos análisis multivariante han demostrado que la mayor edad y el mayor tamaño son factores predictivos de menor supervivencia.

En un análisis multivariante realizado en 100 pacientes con CFT tratados en la Clínica Mayo con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, edad mayor de 50 años y marcada invasión vascular, se observó que eran factores que predisponían a peor pronóstico.

Cuando se encuentran microfocos de células indiferenciadas en un CDT el tumor es considerado y tratado como un verdadero cáncer anaplásico.

### **Carga tumoral**

La carga tumoral tiene en cuenta tanto el tamaño como la extensión del tumor primario así como la presencia de metástasis locales o a distancia. Debido al amplio espectro de presentaciones clínicas del carcinoma de tiroides, es importante definir cómo la carga tumoral influye en el pronóstico y cómo

ésta puede ser decisiva para los cambios en el tratamiento.

### **Tamaño del tumor**

Los microcarcinomas de menos de 1 cm tienen un pronóstico excelente tanto en términos de supervivencia como de período libre de enfermedad. Hay un incremento gradual del riesgo de recurrencia y de mortalidad específica por el tumor en cuanto el tumor primario incrementa su tamaño. El tamaño tumoral sí es factor de riesgo significativo tanto para la recurrencia como para el incremento de mortalidad en los análisis multivariante, siendo más predictivo en CPT que en CFT, en el cual es más importante el grado de diferenciación y la magnitud de la invasión sobre el tamaño.

### **Multifocalidad y bilateralidad.**

En el CPT es frecuente encontrar carcinomas intratiroideos múltiples y mucho menos frecuentemente en el CFT. La frecuencia de multifocalidad es altamente variable en el CPT y depende del número de secciones que se realizan al tejido tiroideo examinado por el patólogo (con un rango que va desde el 20 hasta el 80% en el caso de secciones milimétricas múltiples) y del tamaño del tumor primario.

La multifocalidad puede ser expresión de metástasis intratiroideos o de múltiples focos de tumor primario, que puede estar asociado con un incremento de significatividad de las metástasis en los ganglios linfáticos, persistencia de la enfermedad local después del tratamiento, recurrencia

regional, metástasis a distancia y mortalidad.

La multifocalidad en un solo lóbulo tiroideo está asociada con mayor frecuencia de afectación del tiroides de forma bilateral. Esto podría explicar, al menos en parte, por qué las recurrencias y muertes relacionadas con cáncer de tiroides son menos frecuentes, después de una tiroidectomía total que con procedimientos quirúrgicos menos radicales.

### **Invasión extratiroidea**

La extensión del tumor a través de la cápsula tiroidea está presente en un 8-32% de los CPT y es frecuentemente observada en carcinomas ampliamente invasivos foliculares y pobremente diferenciados. Es un factor independiente de peor pronóstico en CPT y CFT, exponiendo a los pacientes a mayor índice de recurrencia local, metástasis a distancia y mortalidad relativa al tumor. La clasificación TNM 7ª edición distingue 3 grados de afectación extratiroidea que pueden tener un impacto pronóstico diferente.

### **Metástasis a distancia**

La presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico es señal de peor pronóstico en pacientes con CPT y CFT. Las metástasis a distancia están inicialmente presentes en 1-3 % de los CPT y en 7-15 % de los CFT. La mortalidad específica en pacientes con metástasis a distancia se incrementa con la duración del seguimiento de aproximadamente el 40% a los 5 años y del 70 % a los 15 años.



Los análisis multivariante han demostrado que los siguientes factores están asociados con buen pronóstico incluso con metástasis a distancia: edad joven, tipo histológico papilar y folicular bien diferenciado, afectación pulmonar más que afectación ósea, pequeñas lesiones captantes de I-131. Sin embargo otro análisis multivariante ha demostrado que la existencia de enfermedad metastásica extensa tiene peor impacto en el pronóstico que el sitio (hueso o pulmón).

Además un peor pronóstico también está asociado con la presencia de focos metastásicos con elevada captación de FDG-F18 en tomografía de emisión de positrones (PET). Un mejor pronóstico presentan los pacientes jóvenes con metástasis micronodulares que presentan captación de I-131.

### **Factores moleculares**

Un peor pronóstico está asociado con pérdida de expresión de genes específicos de diferenciación tiroidea, tal y como los genes responsables el receptor de TSH, o tiroglobulina que se aprecian en tumores pobremente diferenciados o indiferenciados. Además, la sobreexpresión del transportador de la glucosa (glut-1) es observado en canceres de tiroides pobremente diferenciados y es responsable del incremento de captación de FDG en PET.

### **Extensión de la cirugía primaria**

La recurrencia local o el incremento del desarrollo de metástasis a distancia puede ser debida a un retraso en el diagnóstico (>1año) o porque el

comportamiento del tumor primario es agresivo. Sin embargo otra posible causa puede ser una cirugía inadecuada porque el protocolo de cirugía fue incompleto o el tumor era muy extenso. Una resección incompleta de los focos de neoplasia en el cuello afectan significativamente al pronóstico y esto también sucede con los focos extratiroideos.

Las segundas intervenciones son técnicamente más difíciles y están asociadas a mayor riesgo de complicaciones que el procedimiento quirúrgico primario .La tiroidectomía se completa después de 2 ó tres días o tras tres meses.

Una segunda intervención quirúrgica puede estar indicada en tres circunstancias:

- en pacientes sometidos a lobectomía por una lesión supuestamente benigna que después resulta ser un carcinoma folicular,
- en pacientes con carcinoma papilar con evidencia en el postoperatorio de metástasis ganglionares y particularmente aquéllos con focos fuera del lecho tiroideo observados en el rastreo posterior al tratamiento ablativo con I-131 o
- cuando los restos tiroideos son muy abundantes.

## *1.Introducción*

## 2. JUSTIFICACIÓN



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

El estudio del cáncer de tiroides es importante porque, si bien no es un tumor con una elevada mortalidad, es el cáncer que más rápidamente está incrementando su incidencia tanto a nivel Mundial <sup>192</sup>, <sup>193</sup> como local.<sup>28</sup>

No obstante, los CDT, que representan alrededor del 90% de los tumores de tiroides, en la mayoría de los casos el riesgo de muerte debida al CDT son menores del 1% al cabo de 20 años.<sup>194</sup>

Es necesario contar con estrategias diagnósticas y terapéuticas uniformes para el CDT, ya que, ésta enfermedad necesita un abordaje multidisciplinario, que abarque la endocrinología, la medicina interna, la medicina nuclear, la oncología, la cirugía endocrina (general o de cabeza y cuello) e incluso la práctica general, y actúe en distintos marcos, no siempre dotados de los servicios adecuados.

Además, la presentación clínica del cáncer de tiroides diferenciado ha pasado en las últimas décadas, de los casos avanzados que necesitaban tratamiento y supervisión intensiva a cánceres detectados por ecografías cervicales fortuitas que necesitan un tratamiento y seguimiento menos exhaustivo. No obstante, el paciente diagnosticado de cáncer de tiroides va a precisar seguimiento de por vida, por lo que es importante establecer un protocolo de seguimiento en estos pacientes después del diagnóstico y tratamiento inicial.

La literatura permite encontrar series que defienden posturas más o

menos agresivas, pero al igual que sucede en otro tipo de patología, la individualización del tratamiento debería ser el objetivo primordial.

El carcinoma papilar de tiroides es un tumor epitelial maligno con diferenciación de células foliculares y que tiene rasgos nucleares característicos. El carcinoma papilar es la forma más común de cáncer tiroideo seguido por el folicular. Juntos, es a lo que comúnmente llamamos CDT.<sup>195</sup> Aunque son tumores infrecuentes antes de los 15 años, los carcinomas papilares representan el tumor tiroideo maligno pediátrico más frecuente. La mayoría de los carcinomas papilares se presenta en adultos entre los 20 y 50 años con una relación mujer: hombre de 4:1. Tal y como resalta el National Cancer Institute, después del cáncer de mama, el de tiroides es el más frecuentemente diagnosticado. No obstante, la supervivencia global es excelente (superior al 90%), especialmente en pacientes menores de 45 años.

EL límite de los 45 años resulta arbitrario en cierto punto, ya que puede subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes con edades cercanas a este límite con metástasis a distancia, o por el contrario, puede sobreestimarlos en pacientes mayores de 45 años con metástasis ganglionares.

El tratamiento convencional del cáncer de tiroides es la cirugía, como ya hemos mencionado anteriormente, ya sea total (o subtotal), unilateral (lobectomía). La cirugía del cáncer de tiroides debe ser realizada por cirujanos

expertos integrados en equipos multidisciplinares, formados específicamente a tal fin y que operen cada año a un gran número de pacientes de cáncer de tiroides incluidos los nuevos casos y las reintervenciones.<sup>208</sup> En nuestro medio no siempre esto es así, y los pacientes proceden de equipos quirúrgicos diferentes y no siempre especializados en este tipo de cirugía.

La tiroidectomía total facilita la ablación postquirúrgica con I-131 y el seguimiento adecuado al poder disponer de la Tg como marcador tumoral para detección de recidivas.

No obstante, en el Consenso Europeo del 2006 la administración de I-131 postquirúrgico a grupos de bajo riesgo era objeto de controversia usando dosis entre 30 y 100 mCi I-131. En la actualidad, en la última Guía ATA 2015 publicada se aconseja que si es necesario tratar (referido a grupos de bajo riesgo) debe ser con la menor dosis posible (30 mCi), mejor que con dosis mayores salvo que, se sospeche cirugía incompleta o un remanente tiroideo importante.

Debido a que casi todos los pacientes tienen restos tiroideos o metástasis, es posible omitir la exploración de diagnóstico pre-tratamiento, administrar dosis terapéuticas empíricas de I-131, y obtener únicamente un RCT post-tratamiento a los 3-5 días después de la administración del mismo. Ningún estudio ha demostrado resultados superiores siguiendo uno u otro enfoque. La desventaja de la omisión de la exploración de diagnóstico, es que



aquellos pacientes con metástasis pueden ser infra tratados por una estrategia que da a todos los pacientes la misma dosis inicial de radioyodo. Si bien, es cierto que si los restos tiroideos postquirúrgicos son abundantes, no vamos a poder valorar posibles metástasis ganglionares de pequeño tamaño.

Por otra parte, hay algunos pacientes cuya tiroidectomía es tan completa que en la imagen de RCT pretratamiento no se observan restos tiroideos lo que llamamos un “cuello blanco” y por lo tanto, no se beneficiarían de la terapia con yodo radiactivo. En un estudio de 355 exploraciones, los autores concluyeron que el 53 por ciento de los pacientes tenían hallazgos en la exploración de tratamiento previo que podría haber alterado la gestión. La omisión de la exploración de diagnóstico pre-tratamiento puede ser razonable para los pacientes con un riesgo muy bajo de metástasis en los que el objetivo es la ablación de restos. Las directrices recomiendan exploración de diagnóstico si los resultados de la exploración nos cambiarían la decisión de tratar con yodo radiactivo o la actividad administrada.

Si bien, es cierto, que la baja dosis de I-131 administrada en el RCT pretratamiento puede ofrecer resultados falsamente positivos cuando los restos tiroideos son mínimos. Es por ello, que algunos grupos<sup>209</sup> han cuestionado el valor de la gammagrafía diagnóstica antes de la ablación tiroidea con I-131 por su escasa utilidad clínica, por la posibilidad de un efecto “stunning” en la posterior actividad terapéutica del I-131 y la consideración de que el RCT postratamiento realizado 3-5 días después de aplicar el I-131 es mucho más

sensible que el RCT diagnóstico. Así pues, este procedimiento puede ser omitido sin pérdida de información.

En el presente estudio se pretende principalmente confirmar que se puede realizar tratamiento empírico con I-131 sin rastreo corporal previo (RCT) con el consiguiente ahorro de tiempo, y coste ya que evitamos realizar una prueba diagnóstica (RCT pretratamiento) y no prolongamos el hipotiroidismo o la baja laboral del paciente durante más tiempo del necesario, o bien ahorramos el importe de la TSHrh en el caso de que se administre para evitar el hipotiroidismo. Valoramos el beneficio/riesgo de obviar el RCT pretratamiento de acuerdo con el Consenso de Europeo para el manejo de pacientes con CDT del epitelio folicular <sup>208</sup>ya que el RCT posttratamiento es la herramienta más sensible para el diagnóstico evitándonos el posible fenómeno de aturdimiento (“stunning”).

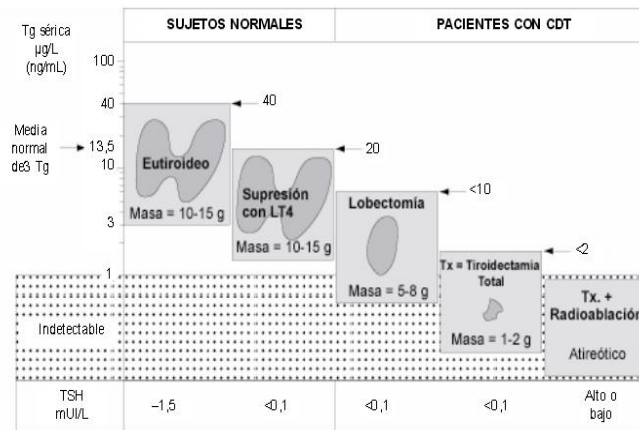
En el contexto de CDT, la concentración de Tg sérica refleja masa tiroidea (tumor o remanente normal), lesión tiroidea (cirugía o PAAF) y estimulación del receptor de TSH endógena o con TSHrh.

Debido a que la TSH es el principal regulador de la concentración de Tg sérica, es difícil interpretar los valores de Tg sin conocer el nivel de TSH del paciente.

Aunque no hay un rango normal de referencia para Tg para los pacientes con CDT tratados, la relación normal entre la masa tiroidea y la Tg sérica provee un punto de referencia importante. Concretamente un gramo de tejido tiroideo

## 2. Justificación

normal libera aproximadamente 1 mcg /L (ng/ml de Tg en la circulación cuando la TSH sérica es normal y aproximadamente 0,5micgr/ L (ng/ml) cuando se la suprime por debajo de 0,1 mUI/L.



*Figura 17: Valores esperados de Tg sérica relativos a la masa tiroidea y al valor de TSH*

**Aclaración de la Figura 17:** Para los métodos con un rango de referencia diferente al que se muestra en la figura, ajustar los valores absolutos aplicando un factor de corrección basado en el valor normal medio del método, por ejemplo, para los métodos con un valor normal medio de 6,2µg/L ( ng/mL) corregir los valores que se muestran en un 50%

Habitualmente se produce un aumento de >5 veces en la Tg sérica con respecto a los valores bajo supresión con LT<sub>4</sub> luego del estímulo con TSH endógena o TSHrh. Estudios comparativos, muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena (es decir, suspendiendo ingesta de hormona tiroidea.)<sup>196, 197</sup>

Además, los tumores pobremente diferenciados, presentan una respuesta disminuida (<3 veces) de la Tg sérica al estímulo con TSH. Cabe observar, que los pacientes con AcTg positivos habitualmente presentan una respuesta disminuida o ausente de la Tg al estímulo con TSHrh determinada

por la mayoría de los ensayos, incluso cuando la concentración basal de Tg es detectable <sup>198</sup>

La concentración de AcTg debería determinarse en los sueros de todos los pacientes antes del análisis de Tg ya que los niveles bajos de AcTg pueden interferir con las determinaciones de Tg sérica produciendo valores ya sea falsamente bajos o no detectables, o falsamente elevados según el método utilizado.

Antes de cambiar el método de determinación de AcTg, el laboratorio debería informar al médico solicitante, y los pacientes deberían volver a tener establecidos sus niveles basales con el método nuevo. Valores absolutos obtenidos con diferentes métodos no pueden ser usados para el control seriado de pacientes con CDT y AcTg positivo.

Por este motivo, ya que nuestros pacientes son seguidos en muchas ocasiones en otros centros, por la variabilidad de determinaciones en distintos laboratorios y con diferentes métodos nos parece fundamental el eliminar los restos tiroideos postquirúrgicos en el grupo de bajo riesgo, donde no está clara la indicación. Además, proponemos la administración del mismo empíricamente sin rastreo corporal previo con I-131, ya que es un procedimiento sencillo, con escasos efectos secundarios y que sin embargo facilita enormemente el seguimiento a largo plazo que requieren estos pacientes.

No obstante, la dosis a emplear sería objeto de otro estudio, ya que en

## *2. Justificación*

la actualidad,<sup>199</sup> se propugna usar la dosis más baja posible (30 mCi) para conseguir el mismo objetivo (ablación de restos tiroideos) y siempre que sea posible previo estímulo con TSHrh.

### **3. OBJETIVOS**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Los **OBJETIVOS** de este trabajo de tesis doctoral cuya consecución total o parcial hemos pretendido alcanzar con el siguiente trabajo de investigación son los siguientes:

#### Objetivo principal

Determinar la utilidad del tratamiento empírico con dosis ablativa de I-131 sin RCT previo en pacientes con CDT de bajo riesgo donde no existe consenso.

#### Objetivos secundarios

1. Correlacionar los hallazgos de RCT posttratamiento con respecto a valores de tiroglobulina estimulada, bien tras supresión hormonal o previo estímulo con TSHrh.
2. Determinar la utilidad de tratamiento empírico con dosis altas de I-131 (150 mCi) previo estímulo con TSHrh en aquellos pacientes de elevado riesgo con metástasis ganglionares y factores de riesgo asociados que disminuirían su calidad de vida al someterlos a hipotiroidismo. Estimar si existen diferencias significativas con respecto a la preparación previa supresión de hormona tiroidea (T<sub>4</sub>off).
3. Establecer la prevalencia de tumores de muy bajo riesgo en nuestra serie que no precisan tratamiento según consenso y que sin embargo por otros motivos (ansiedad del paciente, facilitar seguimiento a largo plazo por parte



### *3.Objetivos*

del endocrinólogo...) han sido sobre tratados con radioyodo previo estímulo con TSHrh o supresión hormonal.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE CLÍNICA

### 4.1.1. Número de enfermos y lugar de procedencia

En el presente estudio fueron incluidos 299 pacientes diagnosticados de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) y tratados con I-131 en la unidad de terapia metabólica del Hospital Vithas Xanit Internacional entre los años 2006 y 2014. Se trata de un estudio retrospectivo de revisión de la historia clínica electrónica.

El lugar de procedencia geográfica de los pacientes fue principalmente la provincia de Málaga.

Los pacientes diagnosticados y tratados en nuestro Hospital procedían tanto del sistema sanitario privado (a los que podíamos aplicar el protocolo establecido por nuestra unidad con total libertad), como del sistema sanitario público, (donde en muchas ocasiones la dosis administrada se decidía en el Comité Oncológico del centro de referencia), de ahí las diferencias en ocasiones de los criterios de tratamiento.

### 4.1.2. Datos recogidos de la historia clínica para su posterior análisis

- Nombre completo
- Número de historia clínica
- Sexo

- Edad al diagnóstico
- Antecedentes personales y/o familiares de enfermedades tiroideas
- Antecedentes personales de radiación
- Cirugía, tipo de intervención y fecha
- Descripción anatómo-patológica: tamaño del tumor, número de lesión /lesiones, tipo y subtipo histológico, invasión vascular, invasión capsular, afectación de márgenes, afectación ganglionar.
- Estadificación tumoral TNM (7ª edición del American Joint Committee on Cancer; AJCC 2010)<sup>200</sup> en base a los datos anatomopatológicos aportados tras la cirugía.
- Preparación del paciente previo al tratamiento con I-131 (estímulo con TSHrh o suspensión de hormona tiroidea 4 semanas)
- Valores de TSH, T<sub>4</sub>L, Tg y AcTg en suero obtenidos el mismo día de la administración del tratamiento ablativo con I-131.
- Determinación en suero de Beta-HCG en todas las mujeres en edad fértil el mismo día del ingreso para administración del radioyodo para descartar gestación.
- Hallazgos del RCT previo al tratamiento (que se realizó sólo en los casos establecidos que se detallaran más adelante)
- Dosis de I-131 ablativa en mCi dispensada en cápsula vía oral y fecha

de la administración de la misma

- Hallazgos del RCT tras administración de dosis de tratamiento de I-131 (postablación) que realizamos entre el 5ª y el 7ª día.

#### 4.1.3. Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo

El pronóstico del CDT está en relación con el tipo histológico del tumor, la extensión del mismo que valoramos con la clasificación TNM (Tumor Node Metastasis), la edad, y el sexo.

De acuerdo con el Consenso Europeo del 2006 utilizamos la clasificación de la ATA adaptada, agrupando a los pacientes en 3 categorías de riesgo:

1. **Muy bajo riesgo:** microcarcinoma unifocal T1 igual o menor a 1cm) N0M0 sin extensión a través de la cápsula tiroidea.
2. **Bajo riesgo:** T1 (mayor de 1 cm) N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0.
3. **Alto riesgo:** cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o cualquier M1.

Por lo tanto, los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes diagnosticados de CDT y sometidos a tiroidectomía total /subtotal.
2. No haber realizado RCT con I-131 previo al tratamiento ablativo

3. Tumor primario: T1 (mayor de 1 cm) N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0.
4. Tumor primario: cualquier T3 y T4 o cualquier T, N1 o cualquier M1.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Tumores T<1 cm salvo que por otras motivos (dudas de la existencia de multifocalidad, afectación de márgenes se incluyeran) ya que en los casos de muy bajo riesgo no se debe administrar el tratamiento según consenso.
2. Tumores tratados previamente con radioyodo tras tiroidectomía total ya que entonces no se trataría de una destrucción de tejido tiroideo normal residual
3. Embarazo

#### 4.1.4. Dosis con intención ablativa de I131 administradas

A los pacientes que cumplían los criterios anteriormente descritos establecimos administrarles una dosis empírica fija de I-131 de 100, 150 o mayores según los siguientes criterios:

- Pacientes de bajo riesgo sin metástasis ganglionares conocidas tras cirugía (N0 M0) 100 mCi de I-131.

- Pacientes con metástasis ganglionares conocidas (por informe postoperatorio) márgenes afectos, invasión de estructuras vecinas, o metástasis pulmonares conocidas: 150 mCi de I-131
- Pacientes con metástasis óseas o a distancia (cerebrales) conocidas 180 a 200 mCi de I-131

#### 4.1.5.Tratamiento ablativo con I-131 tras cirugía

Para la realización correcta de la ablación de restos tiroideos con I-131 y conseguir una estimulación adecuada de la TSH para maximizar la captación por el tejido tiroideo normal o neoplásico (TSH >30-50 mu/ml) hemos usado los dos métodos de preparación disponibles en la actualidad:

1. Retirada del tratamiento con levotiroxina ( $T_4$ off) durante un total de 4 semanas para lograr una estimulación endógena de la TSH.
2. Administrando tirotropina alfa (Thyrogen®), Genzyme transgenics Corporation, Cambridge, MA) dos inyecciones IM de 0.9 mgr, a las 48 y 24 h de la administración del radioyodo (estimulación exógena), continuando el paciente la ingesta de hormona tiroidea sustitutiva ( $T_4$ ) y conservando su calidad de vida.

La actividad bioquímica de la tiroglobulina alfa es la misma que la de su congénere natural; es decir, se une selectivamente a los receptores de TSH presentes en las células epiteliales del tiroides, estimulante la



captación y organificación del yodo, facilitando la síntesis y liberación de tiroglobulina y de las hormonas tiroideas: tiroxina ( $T_4$ ) y liotironina ( $T_3$ ).

La tirotropina alfa es una glucoproteína formada por dos subunidades diferentes (heterodímero). La subunidad alfa está formada por una cadena peptídica de 92 aminoácidos, con dos lugares de glucosilación (asparagina 52 y 78). Por su parte, la subunidad beta está constituida por 118 aminoácidos, con un único punto de glucosilación (asparagina 23). Las dos subunidades están ligadas mediante enlaces no covalentes y la estructura dimérica es esencial para el desarrollo de la actividad biológica. La obtención de la tirotropina alfa se realiza mediante ingeniería genética, utilizando cultivos de células de mamífero, concretamente de células de ovario de hámster chino, transfectadas con plásmidos recombinantes que contenían las secuencias de ADN que codifican las subunidades alfa y beta de la tirotropina humana.

La tirotropina alfa es un medicamento de uso hospitalario. Los efectos adversos son raros, menores y transitorios y consisten en náuseas, fatiga y cefalea. La decisión de administrar TSHrh o bien suprimir hormona tiroidea sustitutiva previo al tratamiento con radioyodo estuvo basada en:

- Minimizar los efectos del hipotiroidismo en personas con mala tolerancia demostrada, o
- Tener otros factores de riesgo tales como:

- Obesidad mórbida
- Depresión o enfermedad psiquiátrica grave (esquizofrenia...)
- Enfermedad sistémica sensible a la retirada de la medicación (DM, HTA, Insuficiencia renal, enfermedad pulmonar).
- insuficiencia cardíaca.
- Pacientes incapaces de aumentar la TSH endógena, falta de respuesta hipofisaria a la retirada de la levotiroxina (disfunción hipotalámica o hipofisaria), fármacos (pej corticoides a altas dosis.
- En niños/ ancianos.
- Elección por paciente debidamente informado

Las ventajas de su uso son:

- evitar la situación de hipotiroidismo con lo que se mantiene una buena calidad de vida,
- disminuye el riesgo de morbilidad,
- evita el crecimiento de posibles lesiones metastásicas
- favorece la incorporación laboral más rápida al no prolongar los efectos del hipotiroidismo.
- Eliminación más rápida lo que supone menor irradiación total.

Su mayor desventaja es su elevado coste que está equilibrado con las ventajas descritas.

La TSHrh fue aprobada por la Europea Medicines Agencia (EMA) en el 2005 para la preparación previa a la administración postoperatoria de 3.7 GBq I131 en pacientes de bajo riesgo.

En casos de administración con dosis mayores a la autorizada (>100 mCi de I-131) debe ser como uso diferente al autorizado en ficha técnica firmando el correspondiente consentimiento informado.

#### **4.1.5.1. Dieta baja en yodo**

Todos los pacientes para lograr un máximo efecto del yodo y aumentar la avidez de las células cancerosas o normales, debían realizar una dieta baja en yodo, que en nuestro caso recomendábamos seguir 15 días antes de la administración del mismo. En líneas generales, se deben dejar de consumir alimentos ricos en yodo y evitar el consumo de sal yodada en la dieta. Así mismo, evitar alimentos procesados o precocinados que generalmente son muy salados o contienen mucho yodo. Por último, evitar derivados de algas marinas, moluscos, pescados tipo atún, mariscos y enlatados de todo tipo (ver tabla adjunta):

#### 4.Material y métodos

<b>ALIMENTOS DESACONSEJADOS.</b>
-sal yodada, sal marina, y productos salados.
-lácteo : leche mantequilla, yogurt, quesos , cremas, helados.
-yema huevo
-pescado, mariscos, algas.
Conservas o alimentos preparados como jamón , bacon y salchichas.
-frutos secos
-pastelería, panadería industrial.
-productos de soja, como la leche o salsa de soja.
-vitaminas o suplementos alimenticios que contengan yodo o tengan colorantes de color rojo .
-cualquier producto que lleve eritrosina E127 (cola , Whisky, café y té instantáneo tipo nescafé).Puede tomar café de cafetera y te normal .
<b>PRODUCTOS A EVITAR</b>
-esmalte de uñas
-tintes para el pelo
-autobronceadores
-antisépticos que contengan yodo.

*Figura 18: Dieta baja en yodo*

Una recomendación adicional, es no realizar un tratamiento con radioyodo hasta que no hayan transcurrido al menos cuatro meses desde el último procedimiento diagnóstico, especialmente aquellos que impliquen medios de contraste yodados como TAC o cateterismos.

También se debe de evitar administrar radioyodo hasta que no hayan transcurrido entre 6 meses -1 año tras desde el uso de amiodarona (cada molécula de amiodarona contiene hasta 2 átomos de yodo).

En el estudio realizado, siguiendo las directrices del Consenso Europeo de 2006, no se hizo de forma sistemática RCT diagnóstico con I-131 a dosis bajas previo a la administración de dosis ablativa de I-131 a los pacientes de bajo riesgo que habían sido sometidos a tiroidectomía total. Siguiendo las sugerencias del comité de expertos sólo se realizó en los siguientes supuestos:

- a) El equipo quirúrgico no nos era conocido, por lo que podíamos

tener dudas razonables sobre la extensión de la tiroidectomía.

b) En tumores con niveles elevados de Tg y datos de anatomía patológica agresiva (variantes histológicas agresivas, invasión de estructuras vecinas, angioinvasión, existencia de márgenes afectos ...) o donde podíamos sospechar de inicio la presencia de metástasis a distancia

En estos casos se realizó a los pacientes RCT pretratamiento con dosis baja de 3 mCi de I-131 siempre en hipotiroidismo, es decir, suprimiendo la ingesta de hormona tiroidea sustitutiva 4 semanas antes. Todos los pacientes debían realizar dieta baja en yodo 2 semanas previas a la administración del radioyodo, con el objetivo de incrementar la sensibilidad de la prueba. Además se extraía muestra para determinación en suero de TSH, T4L, Tg y AcTg, así como test de gestación en toda mujer en edad fértil. En previsión a una necesidad de tratamiento posterior al RCT pretratamiento, se realizaba reserva de habitación de terapia metabólica para que, tan pronto como se realizara el mismo y conociéramos los resultados, poder administrar la dosis más adecuada de I.-131 aprovechando la situación de hipotiroidismo del paciente. Posteriormente, se realizaba nuevo RCT diagnóstico post ablación de I-131 al 3º-7º día.

Salvo en las situaciones mencionadas anteriormente, establecimos administrar a todos los pacientes de bajo y alto riesgo dosis empírica fija de

radioyodo para ablación del remanente tiroideo, después de una tiroidectomía total en pacientes con CDT sin RCT previo diagnóstico.

- Previa a la administración del tratamiento con I-131 se realiza una determinación en suero de TSH, T<sub>4</sub>L, Tg, AcTg y test de gestación.

Se informa a la paciente de que deberá evitar embarazo utilizando un sistema eficaz durante el año siguiente a la administración de una dosis terapéutica de I-131.

A los varones se les recomienda evitar búsqueda de embarazo en 4-6 meses.

#### 4.1.6.Técnica de determinación analítica suero de Tg y AcTg

##### 4.1.6.1. *Determinación de Tg*

La tiroglobulina es una yodoproteína glicosilada dímera con un peso molecular de unos 600.000 Dalton. La Tg se sintetiza en los tirocitos de la glándula tiroidea, y de modo similar a las demás hormonas tiroideas, la síntesis y secreción de la Tg están reguladas por la TSH y la TRH. La propia Tg es segregada al torrente sanguíneo en cantidades muy pequeñas.

Tras la tiroidectomía total y la eliminación completa del tejido tiroideo residual mediante radioyodo las concentraciones de Tg (incluso bajo estimulación endógena con TSH) caen por debajo del límite detectable en los pacientes sin metástasis ni recidivas.

##### Principio del ensayo

El método para la determinación cuantitativa de Tg es un inmunoensayo de quimioluminiscencia en sándwich. Para el recubrimiento de la fase sólida (partículas magnéticas) se emplea un anticuerpo policlonal, mientras que para el conjugado se emplea un anticuerpo monoclonal.

Durante una primera incubación, la Tg presente en los calibradores, las muestras o los controles se liga al anticuerpo policlonal en fase sólida.

Posteriormente, en una segunda incubación, después de un paso de lavado, el conjugado de anticuerpo reacciona con la Tg ya ligado a la fase sólida. Después de la incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado.

A continuación, se añaden los reactivos “starter” que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa, y por lo tanto la cantidad de conjugado anticuerpo-isoluminol, se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz (RLU, relative light units) e indica la concentración de Tg presente en los calibradores, en las muestras o en los controles.

El instrumento calcula automáticamente las concentraciones de Tg de las muestras expresadas en ng/ ml.

La prueba está calibrada utilizando el patrón de referencia CRM 457.

El rango de referencia normal de Tg se sitúa entre 0,2-70 ng/ml.

El límite superior de detección es de 1000 ng/ml.

##### Limitaciones del ensayo

La presencia de Ac Tg u otros factores de interferencia no específicos puede afectar a los resultados de la determinación de Tg y dar lugar a falsos positivos. Por lo tanto, es altamente recomendable confirmar la fiabilidad de la prueba mediante una prueba de confirmación adecuada.

Aunque estén presentes agentes capaces de neutralizar los anticuerpos anti-murino (HAMA, human anti-mouse antibodies), concentraciones de HAMA extremadamente elevadas pueden quizás influir en los resultados del ensayo.

##### **4.1.6.2.    *Anticuerpos antitiroglobulina***

###### Principio del ensayo

El ensayo Anti-Tg es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. El autoanticuerpo frente a la Tg presente en la muestra del paciente compite con el anticuerpo policlonal humano antiTg unido al anticuerpo policlonal de cabra anti-humano que se encuentra unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida por una cantidad limitada de Tg humana marcada con éster de acridinio presente en el reactivo lumínico.

Existe una relación inversa entre la cantidad de anticuerpos anti-Tg presentes en la muestra del paciente y la cantidad de unidades de luz (RLU) detectadas por el sistema.

Los resultados se presentan en UI /ml con una rango de detección



máximo de 500 UI/ml.

#### Limitaciones del ensayo

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos in vitro. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales.

El valor de corte mínimo detectable de tiroglobulina considerado fue de 1 ng/ ml, por encima del cual, se consideraba patológico con TSH estimulada, con un valor máximo de detección de 1000 ng/ml (para valores superiores a éstos las muestras tendrían que haber sido diluidas). El valor de corte para detección de AcTg fue mayor de 20 UI/ml con un límite superior de detección de 500 UI/ml.

#### **4.1.7. Técnica de adquisición de imágenes e interpretación**

Las imágenes de RCT con I-131 se adquirieron en un equipo híbrido de doble cabezal modelo Infinia Hawkeye de General Electric (GE). El estudio se realizó con colimadores de orificios paralelos y alta energía ventana del 10 % centrada en el fotopico de 364 KeV y 297 KeV. La adquisición de las imágenes de cuerpo completo se realizan en una matriz de 1024x1024 pixeles a velocidad lenta (6-8 cm /min) durante al menos 30 minutos obteniendo en

casos dudosos imágenes de SPECT -TAC sectoriales. Las imágenes fueron interpretadas por un médico especialista en Medicina Nuclear. En pacientes con pequeños residuos tiroideos, el RCT postquirúrgico realizado con una gran actividad es más sensible que la imagen diagnóstica realizada durante el seguimiento posterior con menor actividad.

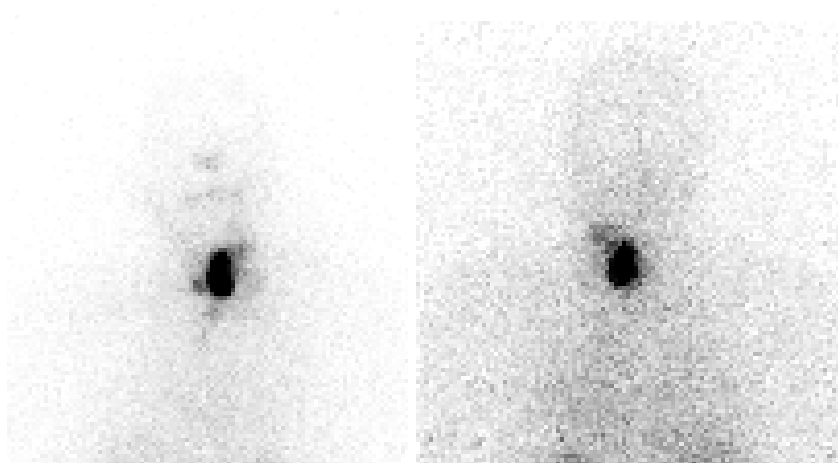
Las imágenes se interpretaron de la siguiente manera:

- **Figura 19:** Ausencia de captación en lecho tiroideo “cuello blanco”.
- Captación focal y única en lecho tiroideo compatible con la presencia de restos glandulares postquirúrgicos:
  - ✓ **Figura 20:** Restos normales.
  - ✓ **Figura 21:** Restos muy abundantes.
  - ✓ **Figura 22:** Restos escasos.
- **Figura 23:** Focos de captación de morfología redondeada y pequeño tamaño compatibles con la presencia de adenopatías postquirúrgicas.
- Captación difusa en campos pulmonares compatible con la presencia de micrometástasis o focos de captación redondeados compatibles con metástasis macroscópicas.
  - ✓ **Figura 24:** Micrometástasis.
  - ✓ **Figura 25:** Metástasis pulmonares macroscópicas.
  - ✓ **Figura 26:** SPECT-TAC Metástasis pulmonares.

- ✓ **Figura 27:** PECT-TAC Metástasis pulmonares.
- Captación focal en cualquier otra localización fuera del lecho compatible con metástasis a distancia (óseas, ganglios ilíacos...).
- ✓ **Figura 28:** Metástasis óseas.
- ✓ **Figura 29:** Metástasis cadena ilíaca.
- **Figura 30:** Eliminación fisiológica del I-131 en el RCT.
- **Figura 31:** Captación en fisiológica en mama lactante.
- **Figura 32:** Captación fisiológica en timo y estómago.

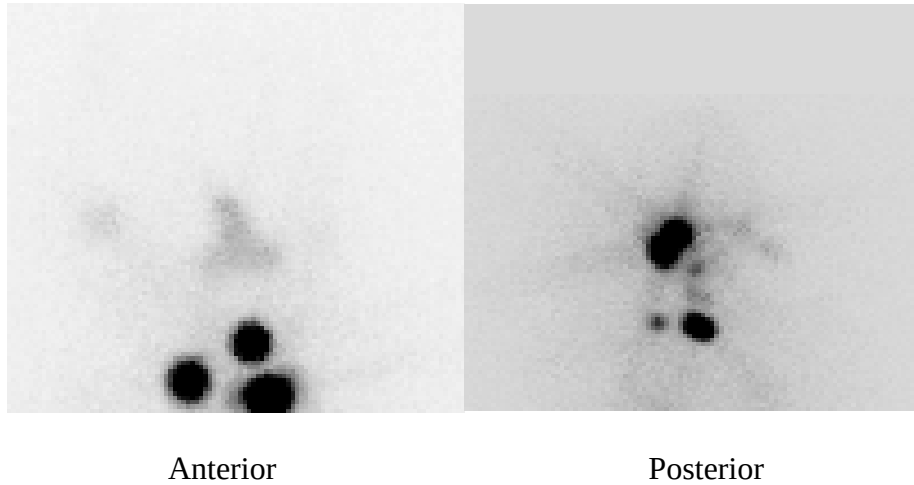


*Figura 19: Cuello blanco*



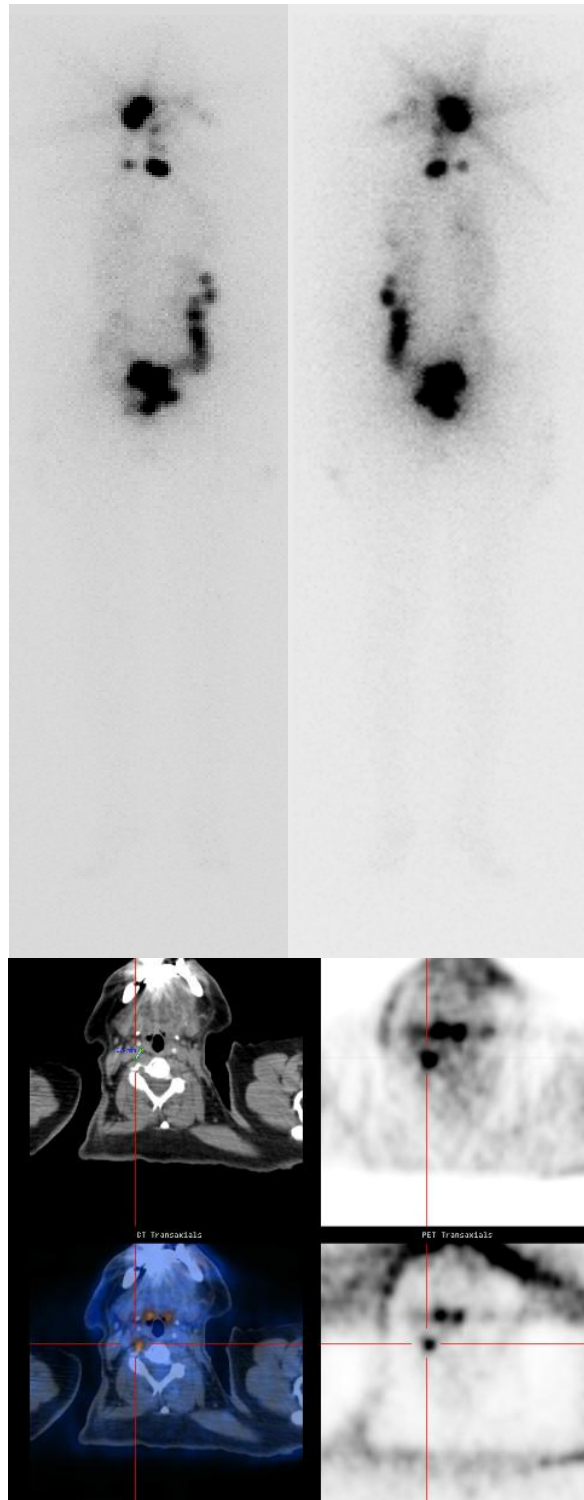
*Figura 20: Restos en lecho tiroideo normales*

*Figura 21: Restos muy abundantes*



*Figura 22: Escasos restos en lecho tiroideo*

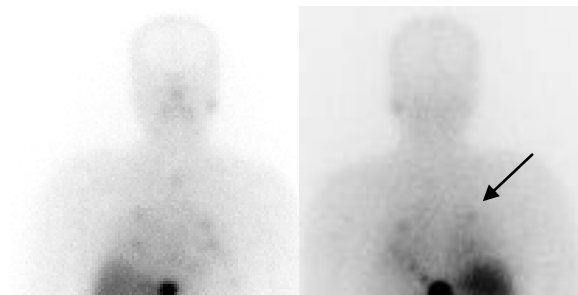




*Figura 23: Restos y posibles adenopatías*

#### 4.Material y métodos

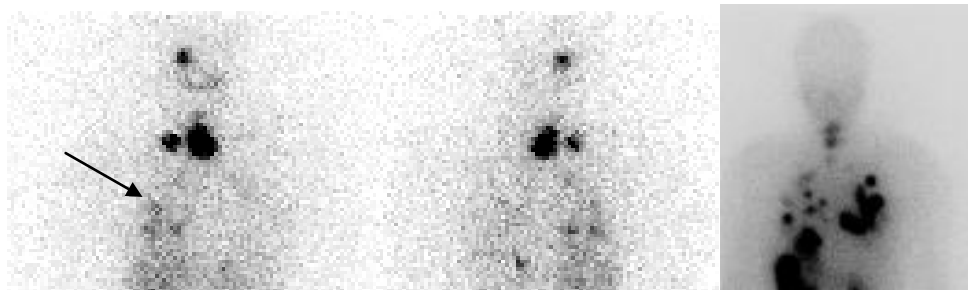
*Figura 24: Micrometástasis pulmonares*



Anterior

Posterior

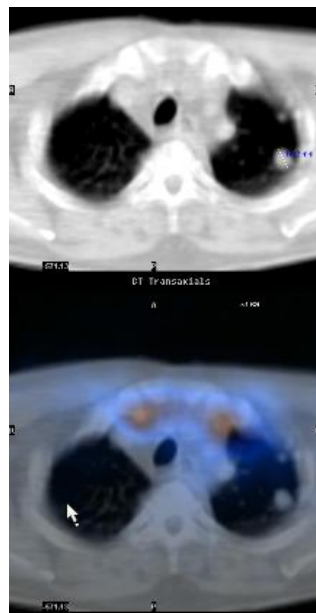
*Figura 25: Metástasis pulmonares macroscópicas*



Anterior

Posterior

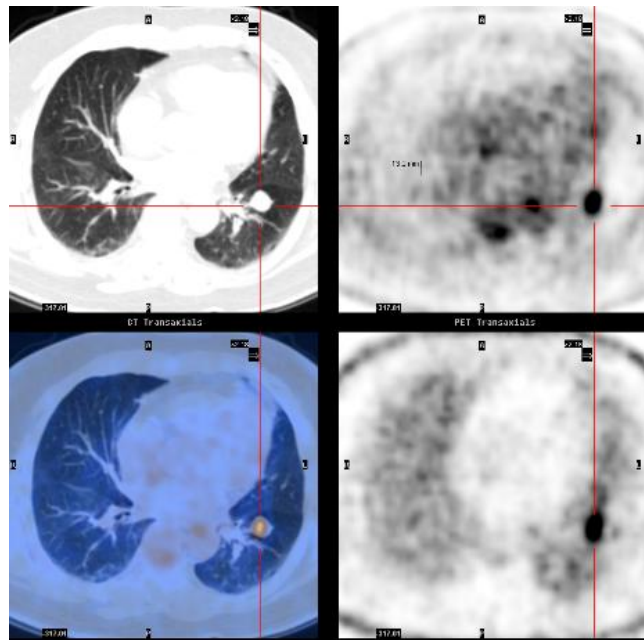
Posterior



*Figura 26: SPET-TAC con I-131*

#### 4.Material y métodos

*Figura 27: PECT-TAC FDG- $F_{18}$  metástasis pulmonares*



*Figura 28: Metástasis óseas*

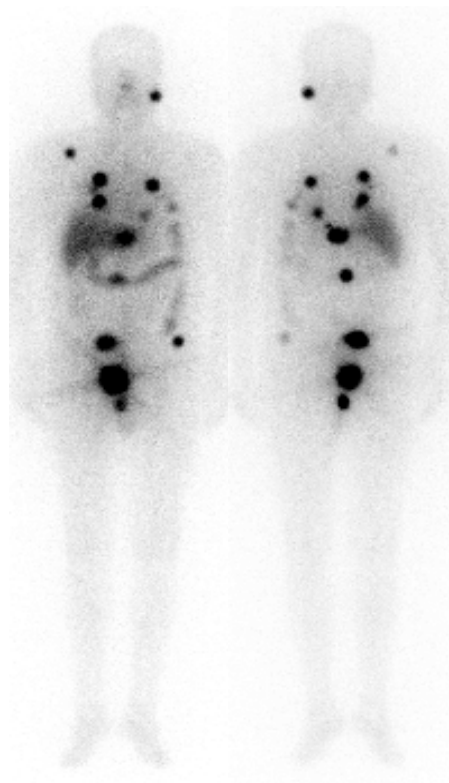


Figura 29: Metástasis ósea en ala sacra derecha  
SPECT-TAC

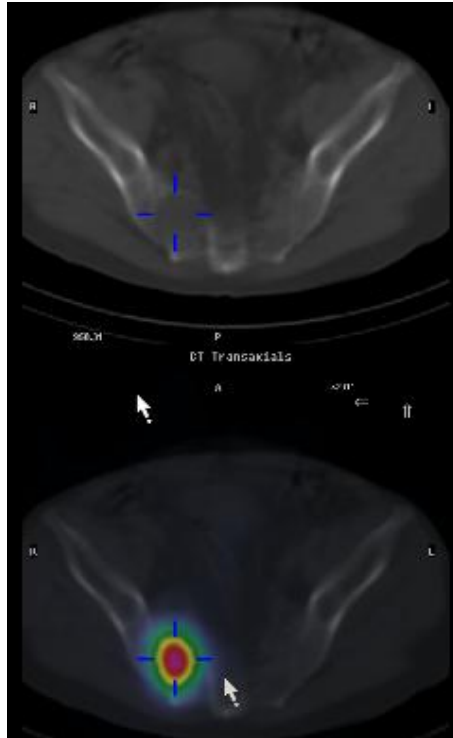
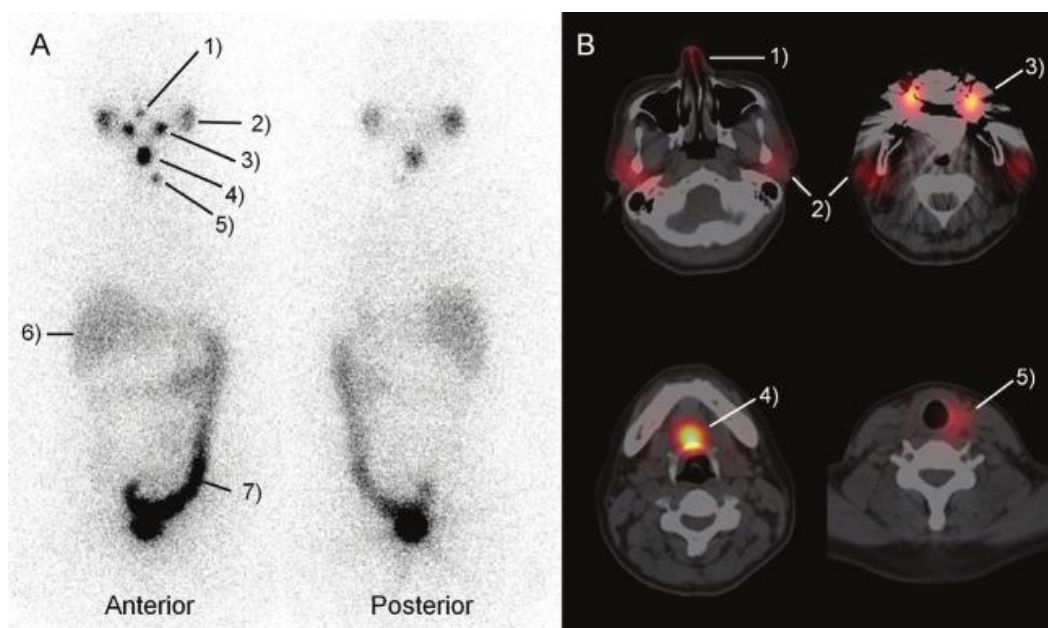


Figura 30: Eliminación fisiológica del I-131 en el RCT  
(Fuente: Am J Nucl Med Mol Imaging 2012)

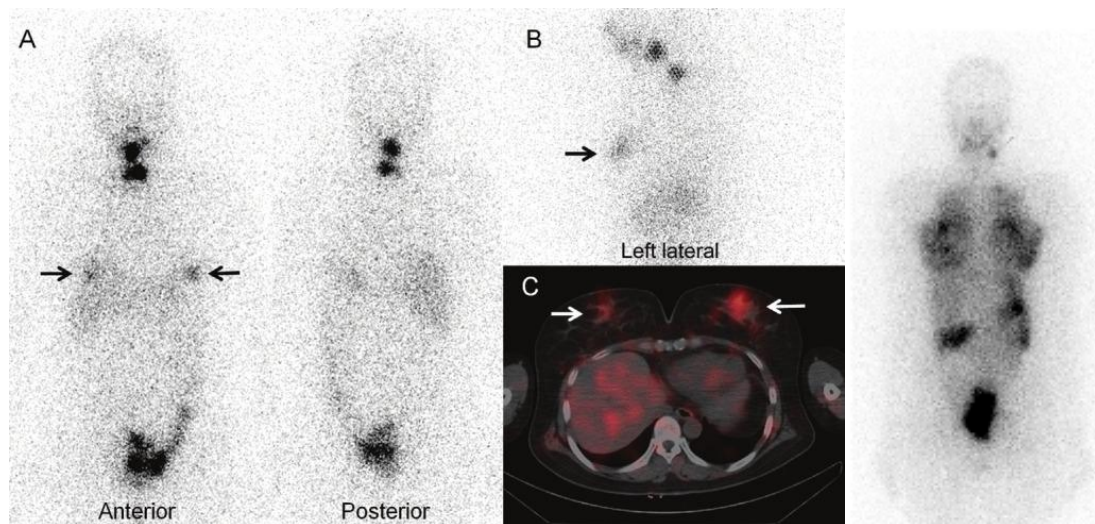




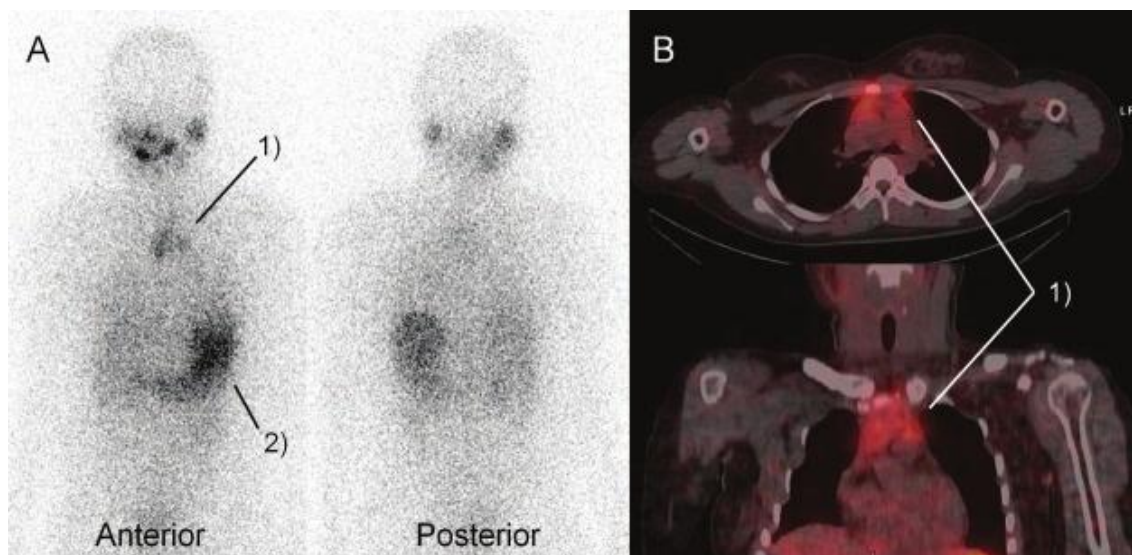
**A: Gammagrafía planar, B: SPECT-TAC.**

Captación en secreción nasal (1), glándula parótida (2), prótesis dental (3),remanente del conducto tirogloso(4),remanente tejido tiroideo (5), hígado( 6),colon (7).

La imagen híbrida SPECT-TAC nos ayuda a localizar el sitio exacto de captación del radioyodo.



*Figura 31:Captación en fisiológica en mama lactante  
(Fuente:Am J Nucl Med Mol Imaging 2012)*



*Figura 32: Captación fisiológica en timo y estómago  
(Fuente: Am J Nucl Med Mol Imaging 2012)*

#### 4.1.8. Valoración del éxito del tratamiento

En la evaluación inmediata del tratamiento, hemos considerado dos factores:

- Si el RCT postratamiento muestra captación de I-131 en alguna localización diferente a la eliminación fisiológica consideramos justificado el mismo.
- Si el RCT postratamiento muestra una ausencia de captación de I-131 (“cuello blanco”) consideramos fracaso del mismo. Si bien, habría que descartar otros factores que pudieran haber influido en un resultado falsamente negativo (administración excesiva de yodo por la dieta, uso de contrastes yodados....)

Evaluación del éxito del tratamiento control entre 9 meses y un año

Entre los 9 y 12 meses después de la ablación inicial, los pacientes que se seguían en nuestro hospital fueron evaluados para valorar el éxito de la ablación del remanente tiroideo mediante:

- RCT con I-131 (previo estímulo con TSHrh si la probabilidad de RCT negativo es muy alta por otros indicadores (nivel de Tg, Ac Tg y Eco) o previo hipotiroidismo y reserva de habitación de tratamientos metabólicos, en caso de alta sospecha de persistencia de enfermedad.
- Medición de la Tg sérica, AcTg, TSH y T<sub>4</sub>L preferiblemente previo estímulo con TSHrh, y de no disponer del él o no ser autorizado por la compañía, previa suspensión 4 semanas de la hormona tiroidea.
- Ecografía tiroidea cervical con sonda de alta frecuencia ( 7,5-12 MHz)

Si en las pruebas de diagnóstico por imagen (Ecografía cervical y RCT tras I-131) no evidenciamos restos tiroideos y los marcadores tumorales (Tg y AcTg con TSH estimulada >30 UI/ml son indetectables concluimos que el paciente cumple criterios de curación o supervivencia libre de enfermedad (SLE).El seguimiento de estos pacientes a partir de este momento se realiza con ecografía cervical con sonda de alta frecuencia y determinación de Tg y AcTg bajo tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Si en algún momento en determinaciones seriadas la Tg se hace detectable (>1ng/ml) o se observan restos o adenopatías sospechosas en ecografía cervical de control podemos

repetir RCT I-131 con TSH estimulada.

#### 4.1.9.Análisis estadístico

Los datos analizados fueron recogidos de la historia clínica hospitalaria con el programa Microsoft Office Excel® 2007 y posteriormente fueron analizados estadísticamente con los programas Microsoft Office Excel® y el programa de tratamiento de datos SPSS versión 15.0, (SPSS Inc Chicago Illinois) para Windows®.

Para llevar a cabo el análisis de datos de la muestra y conseguir dar respuesta a las hipótesis planteadas en el presente trabajo, se han utilizado dos tipos de procedimientos estadísticos:

1. Por un lado, se ha empleado el análisis descriptivo univariante, con el fin de conocer más a fondo la muestra objeto de estudio (frecuencias, medias, modas, etc.). Esto ha permitido obtener conclusiones del comportamiento de los pacientes, agruparlos y sacar conclusiones de cómo he desarrollado mi trabajo con ellos durante estos años.
2. Por otro lado, se ha utilizado el análisis bivariante para conocer la asociación entre las variables a estudio. Dado que la mayoría de las variables estudiadas son cualitativas, las tablas de contingencia son el instrumento idóneo para ver la relación entre ellas. Y para conocer si, efectivamente, dicha relación entre las variables categóricas objeto de estudio tiene el peso suficiente como para ser estadísticamente

significativa, se ha usado el test de independencia Chi-Cuadrado de Pearson con un nivel de significación del 5%. Este test contrasta la hipótesis nula de que las variables estudiadas son independientes, con la hipótesis alternativa de que existe relación entre ellas, gracias al cual, se han podido extraer conclusiones de la muestra objeto de análisis y así poder dar respuesta a los objetivos planteados al inicio de la investigación.

Por último, se analizó la supervivencia global de la serie y la supervivencia global libre de enfermedad mediante el método de Kaplan–Meier. El tiempo de seguimiento se estableció desde el diagnóstico postquirúrgico hasta Septiembre de 2015.

#### **4.1.10. Aspectos éticos y legales**

El Servicio de Documentación Clínica del Hospital Vithas Xanit Internacional autorizó el uso de los datos clínicos de los pacientes atendidos en nuestro servicio de Medicina Nuclear como fuente de investigación para el desarrollo de esta tesis doctoral.

Todos los pacientes, previo al tratamiento con radioyodo, firmaron consentimiento informado del mismo, así como de haber recibido instrucciones por escrito de las normas de radioprotección a seguir tras el mismo.

En los casos en que se emplearon dosis más altas de 100 mCi de I-131 con fines terapéuticos previo estímulo con TSHrh, se obtuvo del paciente un

consentimiento de uso compasivo o de uso diferente al autorizado.



## 5. RESULTADOS





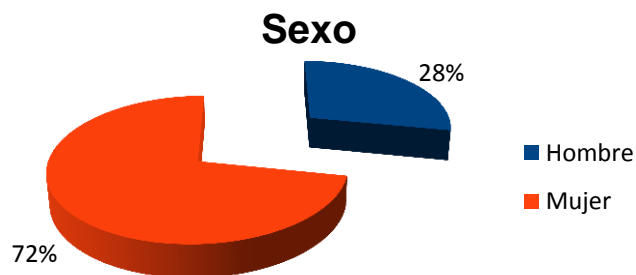
UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## Muestra de pacientes

La muestra se compone de 299 pacientes diagnosticados de carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) entre los años 2006 al 2014 y remitidos al Servicio de Medicina Nuclear de Hospital Vithas Xanit Internacional para tratamiento con I-131 en la habitación de terapia metabólica.

## Edad y sexo de los pacientes

Los pacientes tenían edades comprendidas al diagnóstico entre 15 y 79 años y una edad media de 46,25 años, de los cuales 84 son hombres (28,1% de la muestra) y 215 son mujeres (71,9%) con una relación mujer /hombre de 2.5:1.



*Figura 33: Sexo de los pacientes*

La edad más frecuente al diagnóstico en las mujeres es 46 años, mientras que en los varones es de 37 años. (Fig. 34)

## 5.Resultados

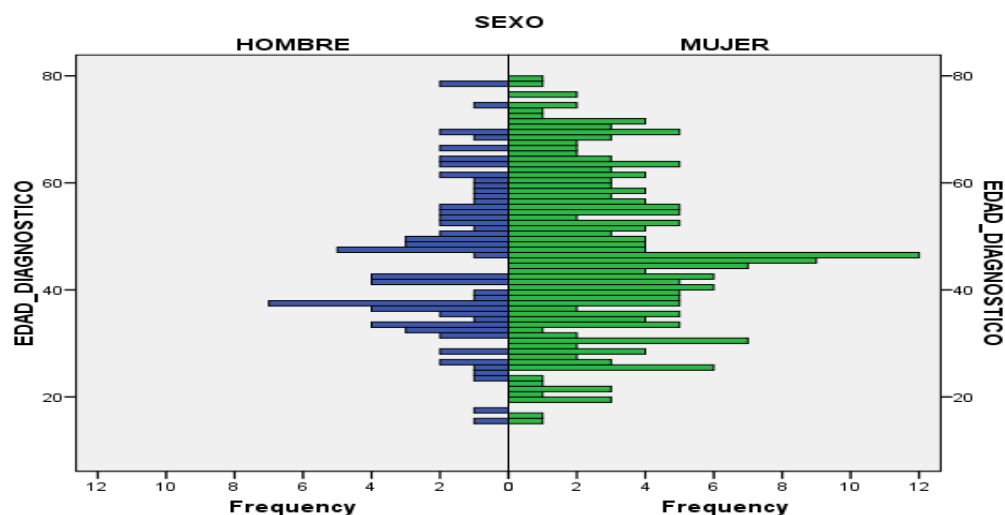


Figura 34: Distribución entre sexo y edad de los pacientes

### Procedencia de los pacientes

La procedencia de los pacientes teniendo en cuenta el pagador queda reflejada en la siguiente gráfica, donde observamos que la mayoría procedían del Sistema Sanitario Público Andaluz y el resto de compañías aseguradoras privadas o privados sin compañía de seguros.

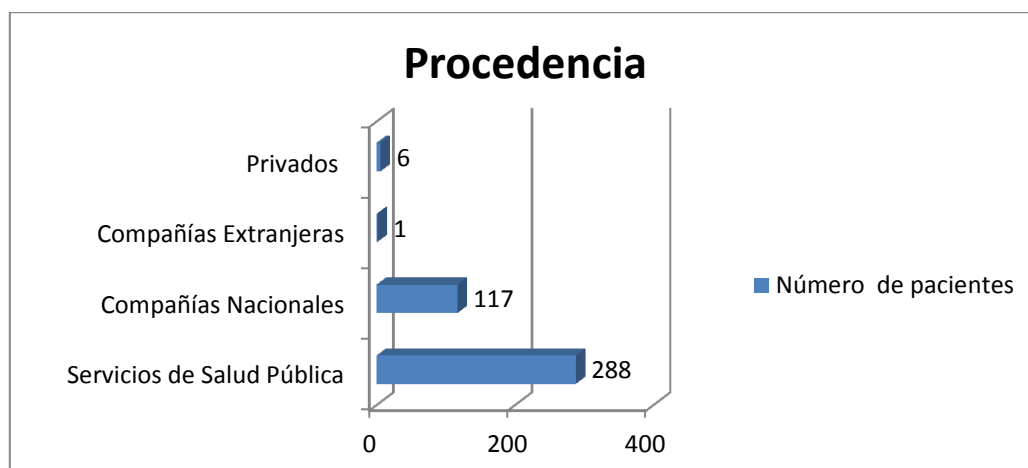


Figura 35: Procedencia de los pacientes

Y, si atendemos a su procedencia geográfica, la mayoría de los pacientes procedían de la provincia de Málaga. (Fig. 36)

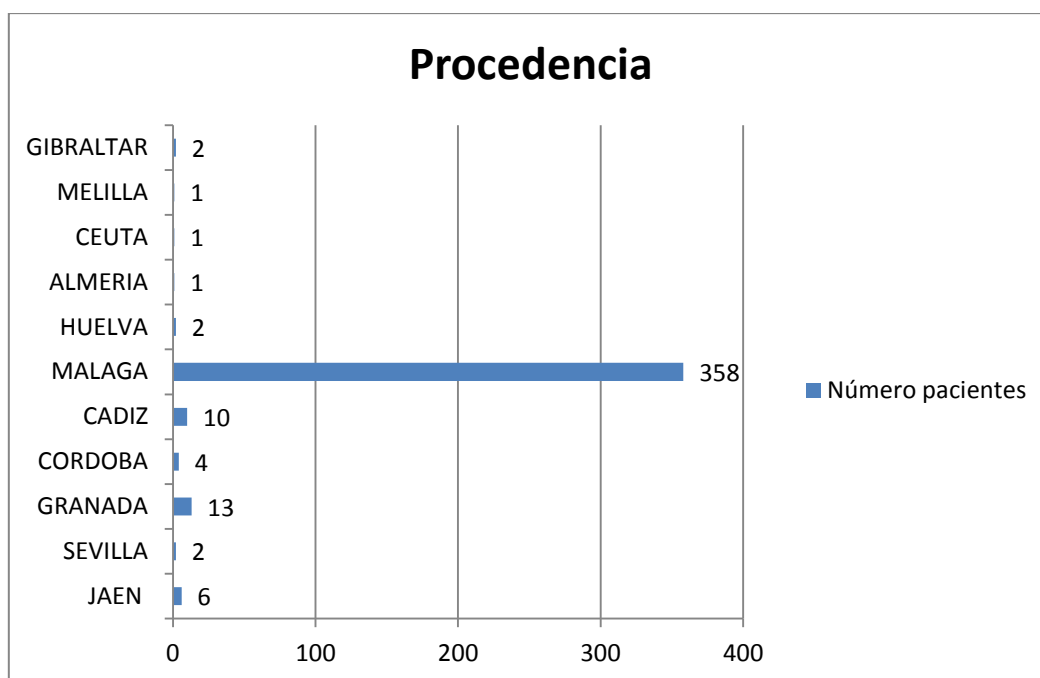
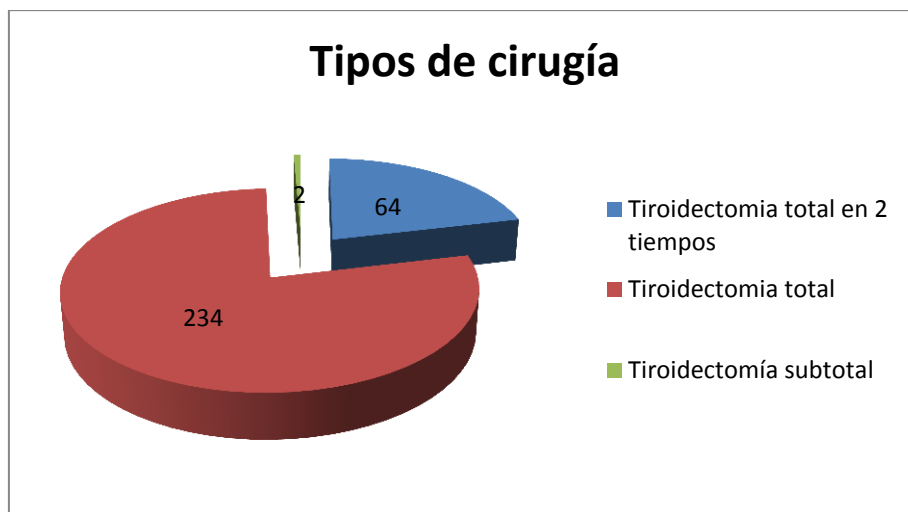


Figura 36: Procedencia de los pacientes por provincias

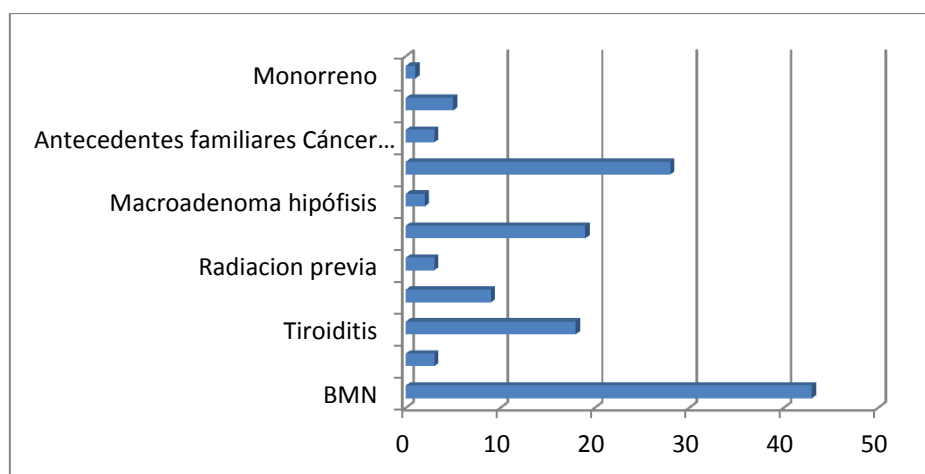
## 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes fueron tratados mediante tiroidectomía total: 229 de ellos realizada en un sólo tiempo (76%), mientras que a 64 pacientes se les realizó en dos tiempos (21,3%), y sólo a dos pacientes se les realizó tiroidectomía subtotal (0,6%).



*Figura 37: Tipo de intervención quirúrgica realizada*

Como antecedentes personales de interés, los pacientes de la serie estudiada presentaban BMN en un 32% (43 pacientes), nódulo tiroideo y tiroiditis en un 14,7% y 13,4%, respectivamente, como podemos observar en la siguiente gráfica:



*Figura 38: Antecedentes personales*

Localización del tumor

Sólo disponíamos de datos de localización del tumor en 164 pacientes, en los cuales la tumoración se localizó en lóbulo tiroideo derecho (LTD) en 57 pacientes (34%), en lóbulo tiroideo izquierdo (LTI) en 18 pacientes (10,9%), en LTI e istmo en 11 pacientes (6,7%), en istmo en 4 (2,4%). Además, nos encontramos tumor multifocal en 71 de ellos (43,2%). (Fig. 39)

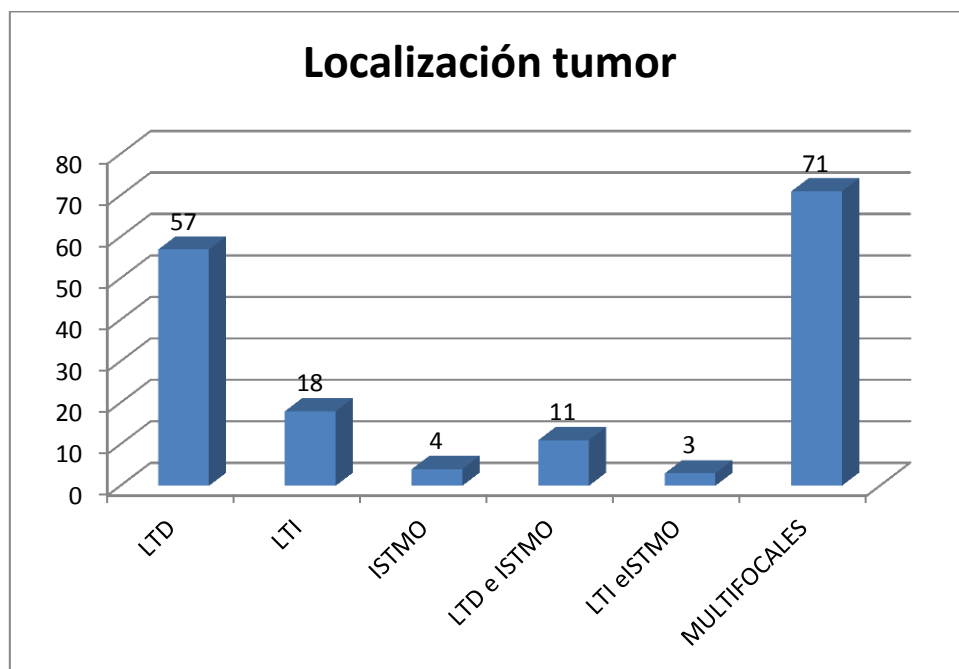


Figura 39: Localización del tumor en la glándula tiroidea

Tras la cirugía, a todos los pacientes de la muestra se les realizó ablación de restos tiroideos con dosis empírica de radioyodo en un rango que oscila entre 30 y 200 mCi, recibiendo una dosis media de 110,54 mCi sin RCT previo al mismo, exceptuando aquellos pacientes de alto riesgo con dudas sobre la extensión de la enfermedad, que, por los motivos que ya hemos

explicado con anterioridad (Consenso Europeo 2006), se les realizó RCT con I-131 diagnóstico previo al tratamiento.

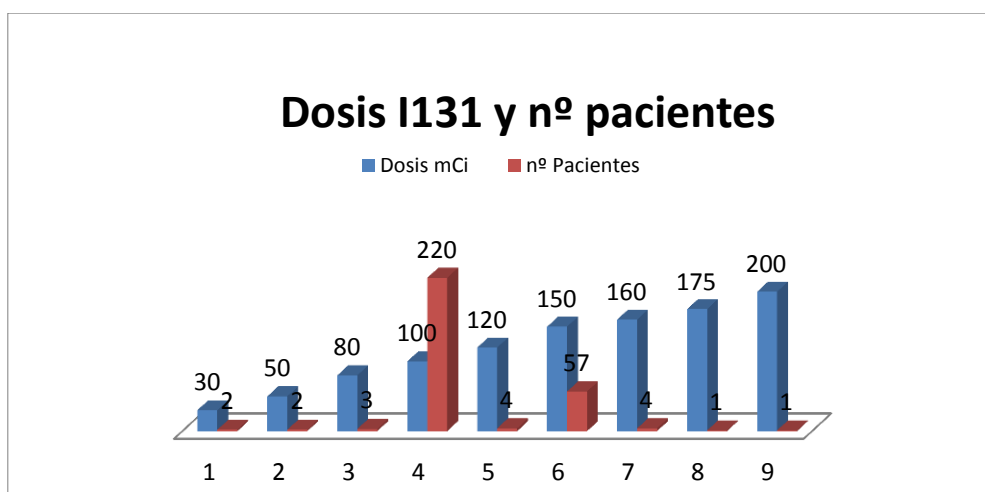


Figura 40: Dosis de I-131 en mCi administradas a cada paciente

La mayoría de los pacientes (215) han sido tratados con dosis fija empírica de 100 mCi, lo que supone el 71,91% de la muestra.

Sólo 57 pacientes se trataron inicialmente con dosis empírica fija de 150 mCi, lo que supone un 19,3 % aproximadamente la misma. (Fig. 41)

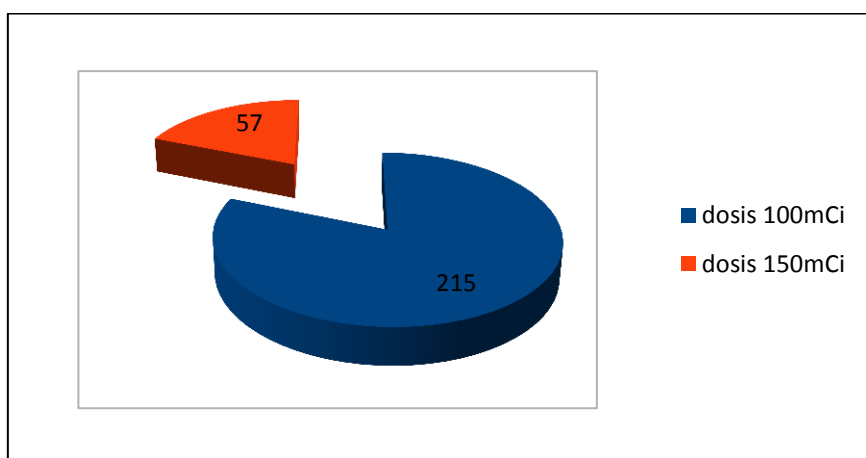


Figura 41: Pacientes a los que se administraron dosis altas de I-131 (100 y 150 mCi)

En términos generales, según la preparación previa al tratamiento los pacientes se dividían en dos grupos; unos, previa supresión hormonal 4 semanas antes de la administración de la dosis de radioyodo ( $T_4$  off), y el resto previo estímulo con TSHrh ( $T_4$  on). (Fig. 42)

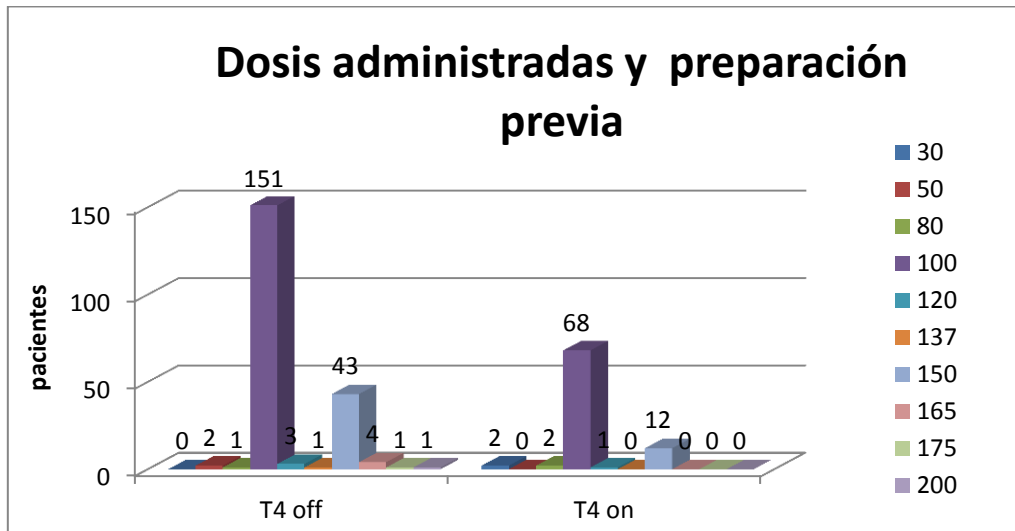


Figura 42: Preparación previa (hipotiroidismo o TSHrh) y dosis de I-131 administradas

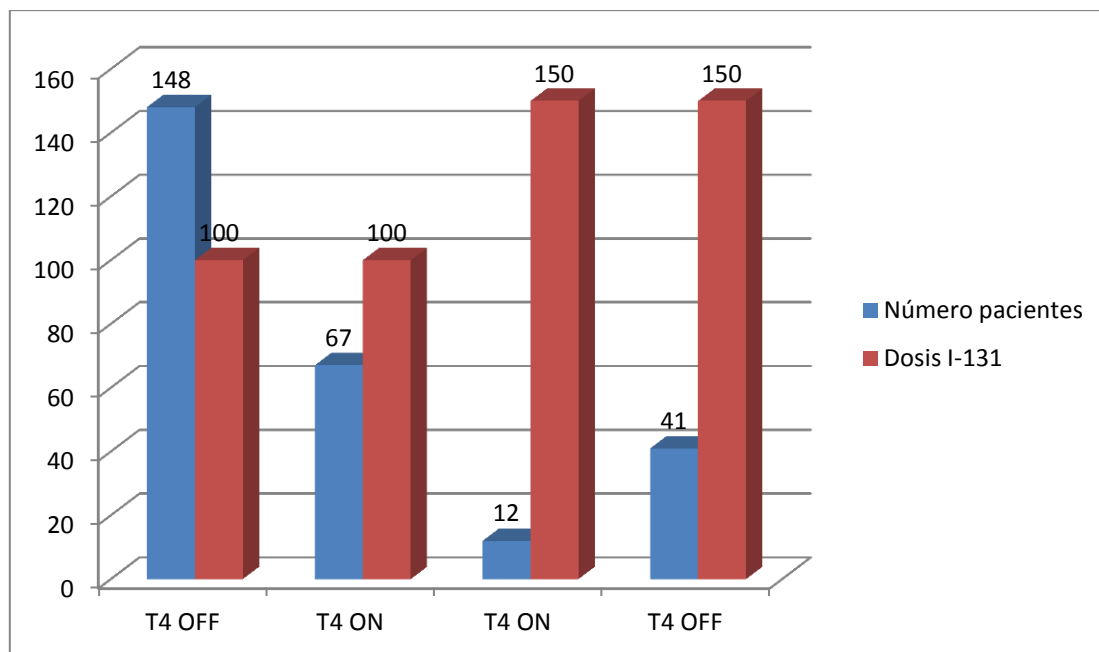
La mayoría de las dosis administradas fueron de 100 mCi previa supresión hormonal ( $T_4$  off)

De los 215 pacientes tratados con dosis de 100 mCi, la mayoría de ellos (70%) fueron sometidos a hipotiroidismo previo al mismo (p=151 pacientes), mientras que 68 pacientes (31.6%) se prepararon previo estímulo con TSHrh.

De los 50 pacientes tratados con dosis de altas (150mCi), 12 (24%) recibieron estímulo con TSHrh y 43 (86%) en hipotiroidismo.



## 5.Resultados



*Figura 43: Pacientes tratados en función de la dosis recibida y preparación previa*

No se encuentran diferencias significativas entre el método de preparación y el resultado del RCT postratamiento ( $p>0.05$ ) con ninguna de las dosis de I-131 empleadas. Por lo tanto, no existen diferencias significativas entre el empleo de dosis altas de 150 mCi de I-131 previa supresión hormonal como tras TSHrh.

### 5.1.1.Tiempo transcurrido desde la cirugía al tratamiento ablativo

En la serie revisada los pacientes tardaron una media de 9,11 meses desde la cirugía hasta recibir tratamiento ablativo con radioyodo, donde el tiempo mínimo transcurrido fue de 0,8 meses y el máximo fue de 93,73 meses. No obstante, nos encontramos tiempos negativos o con valor cero que excluimos de nuestro estudio ya que, probablemente se trate de pacientes que ya recibieron un tratamiento ablativo previo con radioyodo en otro centro y por lo tanto, éste sería su segundo tratamiento por recidiva tumoral o persistencia de restos tiroideos.

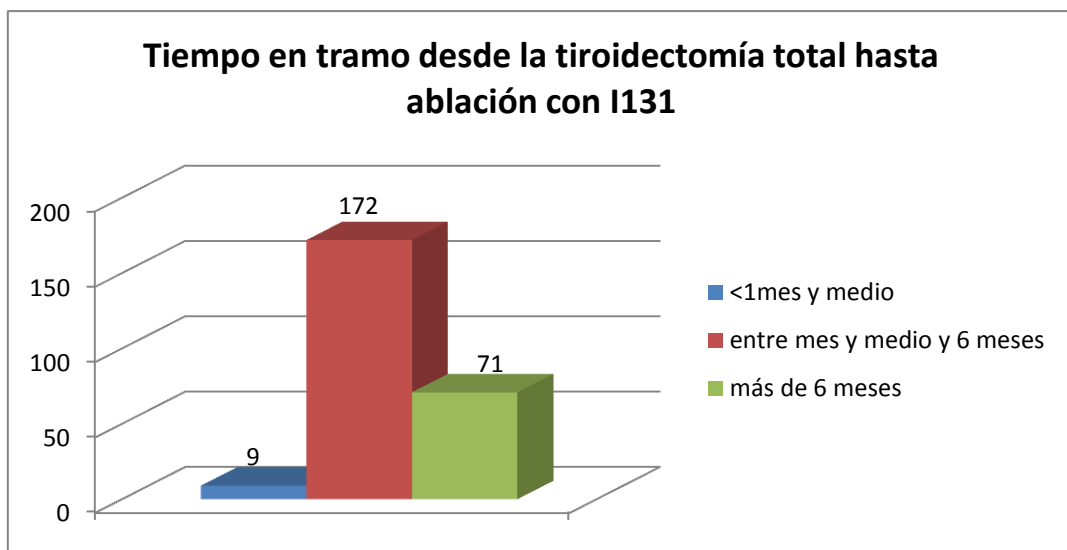


Figura 44: Tiempo en tramo desde la cirugía por paciente

La mayoría de los pacientes de la muestra, un total de 172 pacientes (68, 3%) recibieron tratamiento con radioyodo entre el mes y medio y los 6 meses tras la cirugía. Sólo 29 pacientes (10,6%), recibieron tratamiento con I-131 en un tiempo inferior a mes y medio, y 71 pacientes (26%) lo recibieron

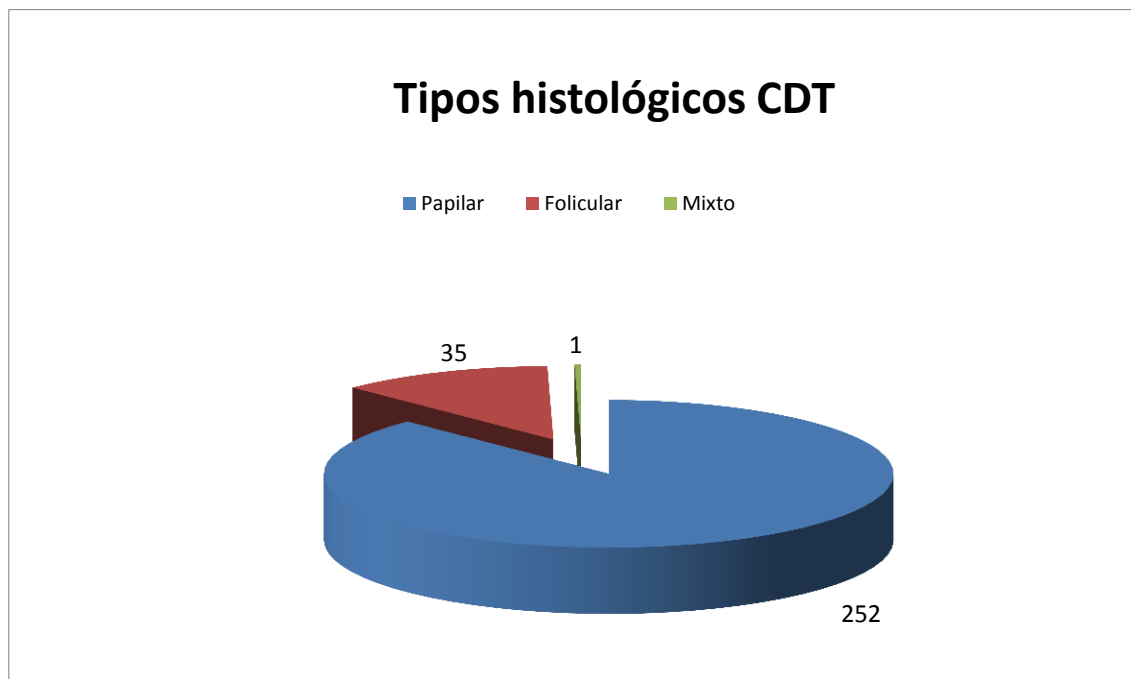
transcurridos 6 meses tras la cirugía.

Sólo 9 pacientes, (3,6%) recibieron tratamiento antes del mes y medio postcirugía, y 71 pacientes, (28%) lo recibieron transcurridos más de 6 meses tras la cirugía.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TUMORES

Atendiendo a la clasificación histológica de los tumores en la muestra estudiada nos hemos encontrado:

- Ca. Papilar n= 252 pacientes (84,2%)
- Ca. Folicular n= 35 pacientes (11,7%)
- Ca. Mixto n=1 (0,3%)



*Figura 45: Tipos histológicos de CDT hallados en la serie estudiada*

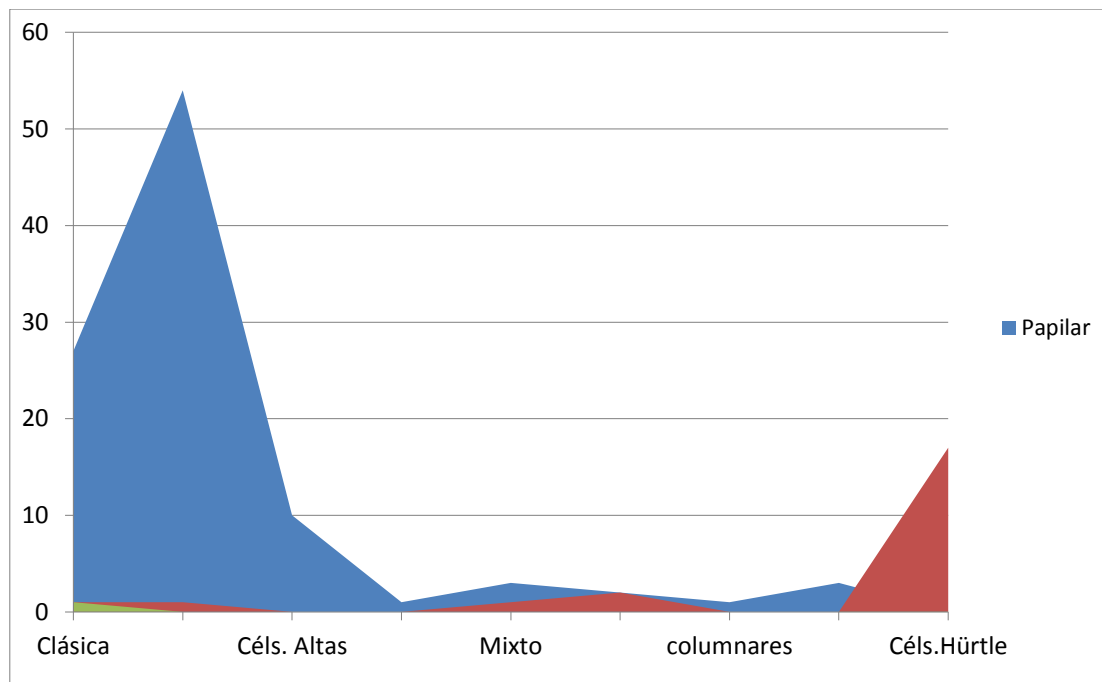
De los cuales, a su vez, cada tipo histológico tiene una variante específica:

C.PAPILAR VARIANTE CLÁSICA -----10%

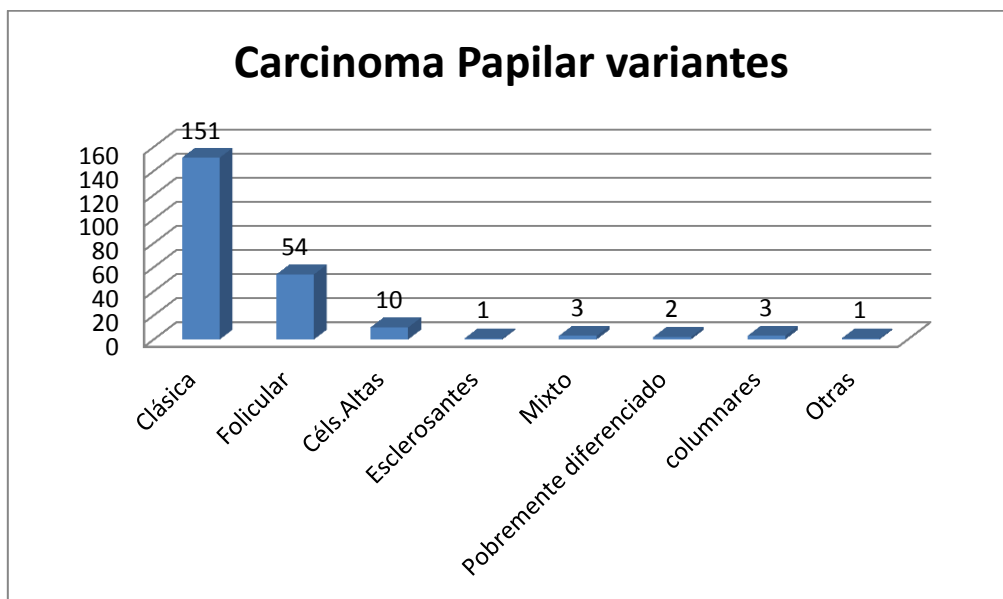
(Probablemente infraestimado porque si se trata de un ca.papilar convencional no suele mencionarse en el informe anatomopatológico, por lo que, si consideramos este supuesto, tendríamos un total de 151 ca.papilares convencionales o clásicas, lo que supondría un 70%)

## 5.Resultados

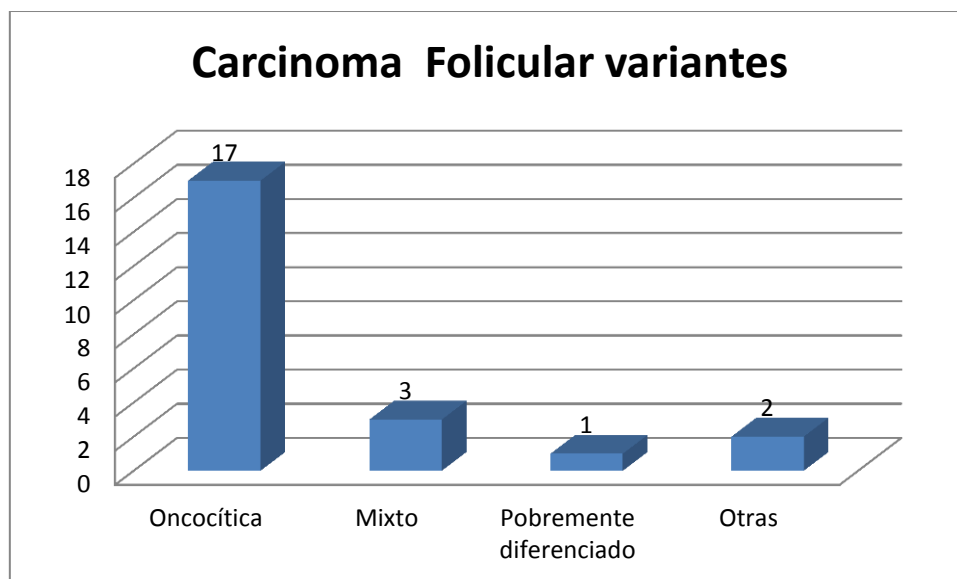
C.PAPILAR VARIANTE FOLICULAR -----	21,4%
C.PAPILAR VARIANTE CELS.ALTAS-----	3,9%
C.PAPILAR VARIANTE ESCLEROSANTE-----	0,3%
C.PAPILAR VARIANTE POBREMENTE DIFERENCIADO-----	0,7%
C.PAPILAR VARIANTE MIXTA-----	1,19%
C.PAPILAR OTRAS VARIANTES (columnares) -----	0,3%
C.FOLICULAR VARIANTE CELS.HÜRTLE-----	48%
C.FOLICULAR VARIANTE MIXTO -----	2,8%
C.FOLICULAR VARIANTE POBREMENTE DIFERENCIADO -----	2,8%



*Figura 46: Variante de cada tipo histológico*



*Figura 47: Variantes encontrada de carcinoma papilar*



*Figura 48: Variantes encontradas de carcinoma folicular*

Si atendemos al número de focos del tumor en la serie revisada nos hemos encontrado 100 pacientes con más de un foco tumoral (42%) y 136 pacientes con un sólo foco tumoral (58%).



Figura 49: Número de focos tumorales intratiroideos

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre multifocalidad y necesidad de un 2ª tratamiento de I-131 con una  $p > 0,05$

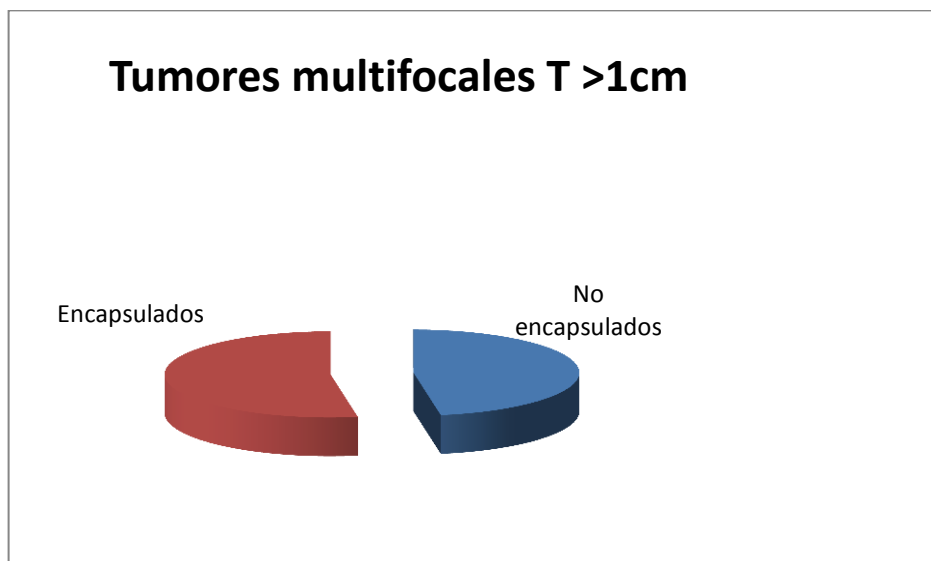


Figura 50: Encapsulación de los tumores multifocales

Con respecto al tamaño del tumor nos hemos encontrado 175 pacientes (65,9) con un tamaño comprendido  $>1$  y  $\leq 4$ cm, 70 pacientes con un tamaño tumoral  $\leq 1$ cm (26,50%) y 19 (7,19%) pacientes presentaban un tumor  $>4$  cm.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el tamaño tumoral y la necesidad de un 2ª tratamiento ( $p>0,05$ )

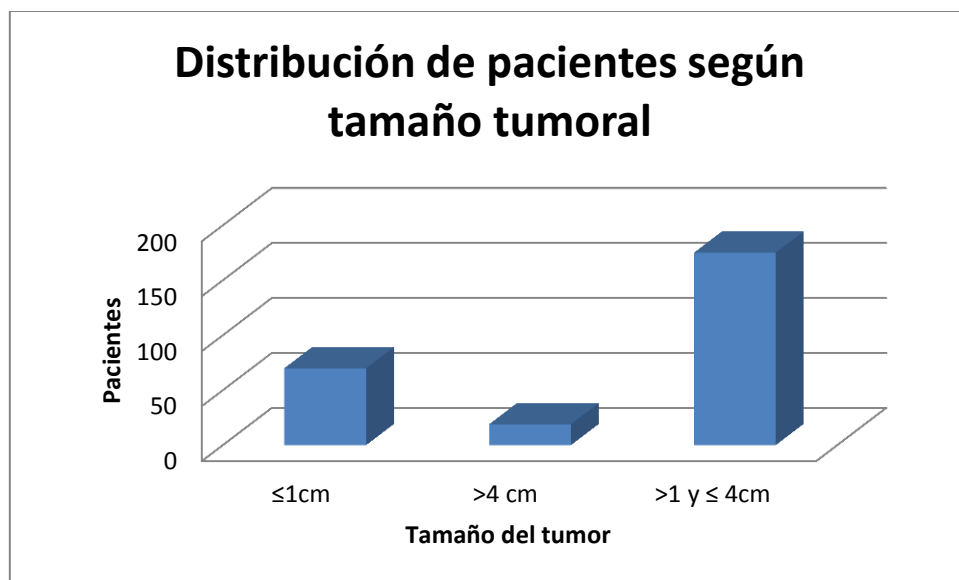


Figura 51: Tamaño tumoral por paciente

Del total de la muestra de 295 pacientes, sólo en 176 pacientes recogimos en la historia clínica el dato de afectación ganglionar, por lo que tenemos un total de 84 pacientes (47%) con afectación ganglionar. De ellos, 47 se encuentran en estadio I, lo que supone un 26,7 % de la muestra, 5 en estadio II (2,8%), estadio III (11,4%) 12 en estadio IV.



Por otra parte, hubo 92 pacientes (31%) de la muestra que no presentan afectación ganglionar. Podemos aceptar también, que el resto de pacientes (122 en total) no presentaron afectación ganglionar, porque de otra forma, hubiera quedado reflejado en la historia clínica. La aceptación de este supuesto se basa en que, en algunos casos, no se realizó linfadenectomía profiláctica sobre todo del espacio central, ya que no existe un claro consenso al respecto, y como ya hemos referido anteriormente existía una gran heterogeneidad en la procedencia de los pacientes (diferentes equipos quirúrgicos). Por lo tanto, este es el supuesto más probable ya que de lo contrario se hubiera recogido.

No obstante, se han excluido para este análisis los pacientes donde no quedó registro específico de la existencia o no, de afectación ganglionar con los siguientes resultados:

Del total de 122 pacientes (40,8%) donde no se ha registrado la existencia de afectación ganglionar, la mayoría (73 pacientes), presentan un tamaño tumoral mayor de 1 cm (59,8%), un 20% de ellos no están encapsulados y un 21, 3% son multifocales.

En los tumores mayores de 1cm, nos encontramos 36 de ellos que son multifocales, de los cuales 22 tienen afectación ganglionar y 14 sin afectación ganglionar.

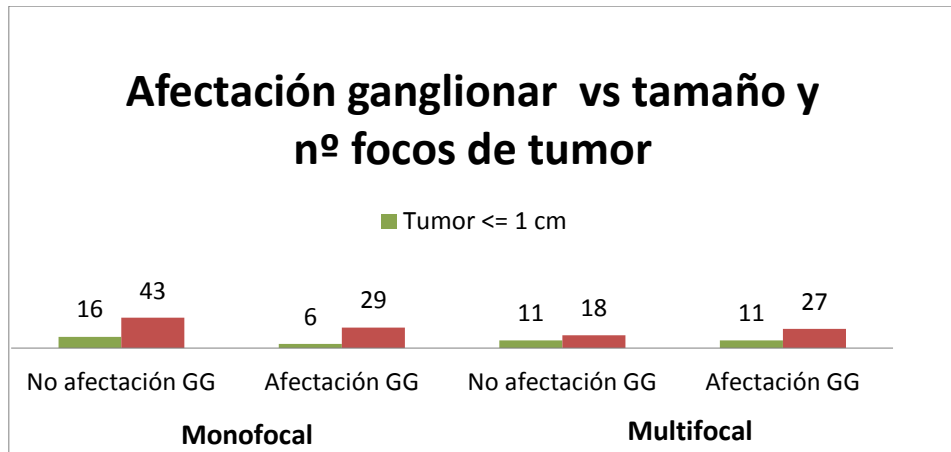


Figura 52: Afectación, tamaño tumor y nº de focos por paciente

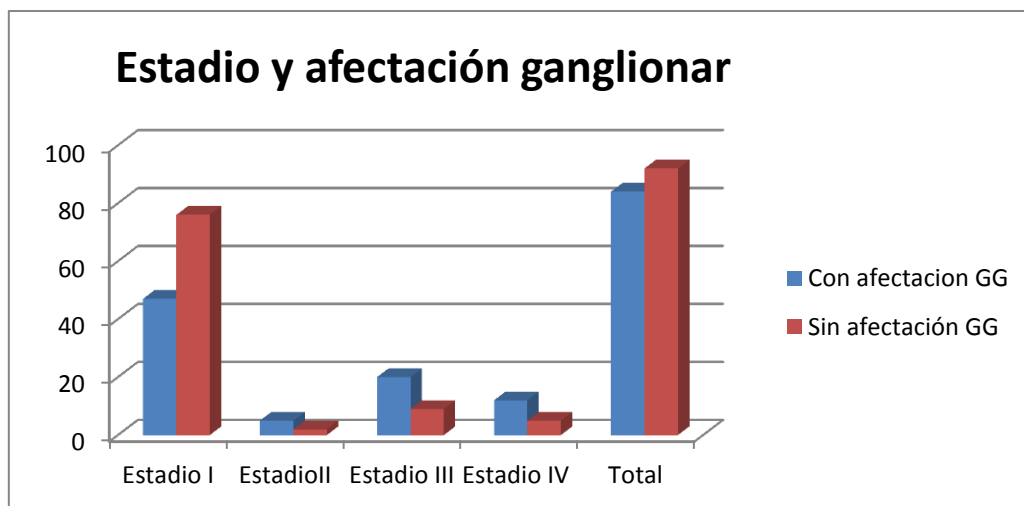
Sin embargo, existe una asociación entre CDT tipo papilar y afectación ganglionar encontrando una relación estadísticamente significativa con un valor de  $p=0,001$  ( $p>0,05$ ).

### 5.3. DIFERENTES CLASIFICACIONES POR ESTADIO

De acuerdo con la clasificación TNM (7ª edición), hemos clasificado a los pacientes revisados de la siguiente manera:

De los 299 pacientes de esta serie, sólo existe afectación ganglionar en 84 de ellos (28%), mientras que 94 pacientes no presentan afectación ganglionar (41%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre afectación ganglionar y estadio con una  $p < 0.05$ .

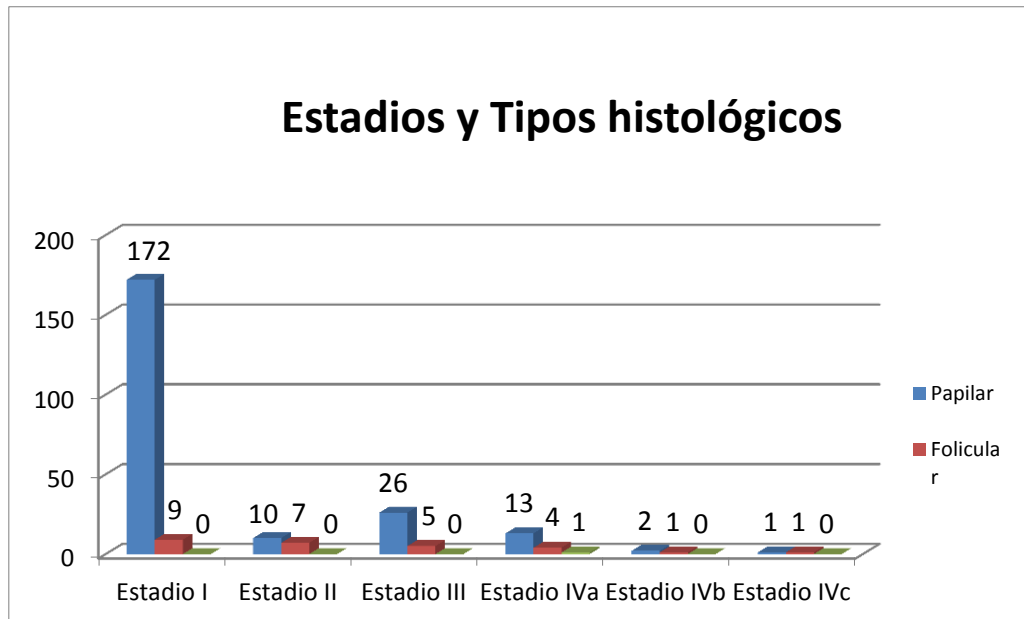
Si asumimos un error mayor del 10 %, también encontramos relación estadísticamente significativa entre estadio y necesidad de un segundo tratamiento con I-131 (con un nivel de confianza del 90%).



*Figura 53: Clasificación de pacientes según estadio y afectación ganglionar por paciente*

Con respecto al tipo histológico y el estadio TNM, que son los datos principales para valorar la indicación del tratamiento con radioyodo en nuestra

serie de carcinomas diferenciados de tiroides, encontramos:



*Figura 54: Clasificación de pacientes según estadio y tipo histológico*

El 95 % de los pacientes en estadio I el tipo histológico más frecuente es el papilar.

Del total de pacientes estudiados 88,9 % presentan un CDT papilar, el 10,7% un CDT folicular y sólo el 0,4% tipo mixto (ca.papilar -folicular).

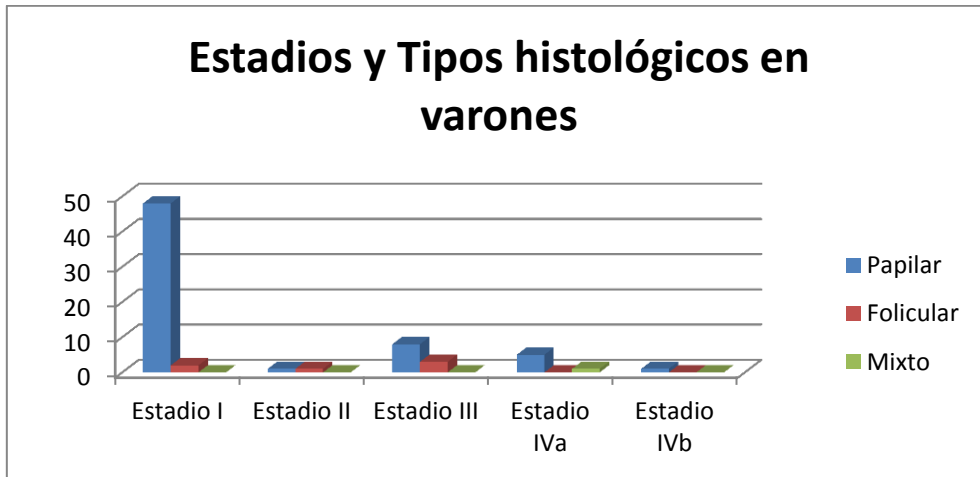
El 68% de los pacientes estudiados presentaban un carcinoma papilar en estadio I, siendo este tipo histológico el más frecuente también en el estadio III lo que supone un 10,3% de los pacientes estudiados en este estadio.

Sólo el 10,7% de los pacientes de la serie presentan la histología de carcinoma folicular, presentándose también la mayoría de ellos en estadio I, suponiendo un 3,6 % del total de los pacientes.

Con histología mixta ca.papilar-ca.folicular, sólo nos encontramos un caso en nuestra serie en estadio IVa. Además, podemos concluir que existe una relación significativa entre tipo de histología y estadio tumoral ( $p < 0,05$ )

valorado mediante Chi cuadrado de Pearson

Con respecto al género, un 68,6 % de los varones de la muestra en estadio I presentaban un CDT papilar; el 11,4 % tendrían el mismo tipo de histología en estadio III y un 7,1% en estadio IVa.



*Figura 55: Clasificación por estadio y tipo histológico en los varones*

Sin embargo, si analizamos el porcentaje total de pacientes varones de la muestra a los que se diagnosticó un CDT folicular (8,6%), encontramos que lo más frecuente, es que estuvieran en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico. Así, hasta un 4,3 % de los mismos se encontraban en estadio III; el 2,9 % restante en estadio I y un 1,4% en estadio II.

En relación con la edad al diagnóstico, la clasificación TNM por estadios sería:

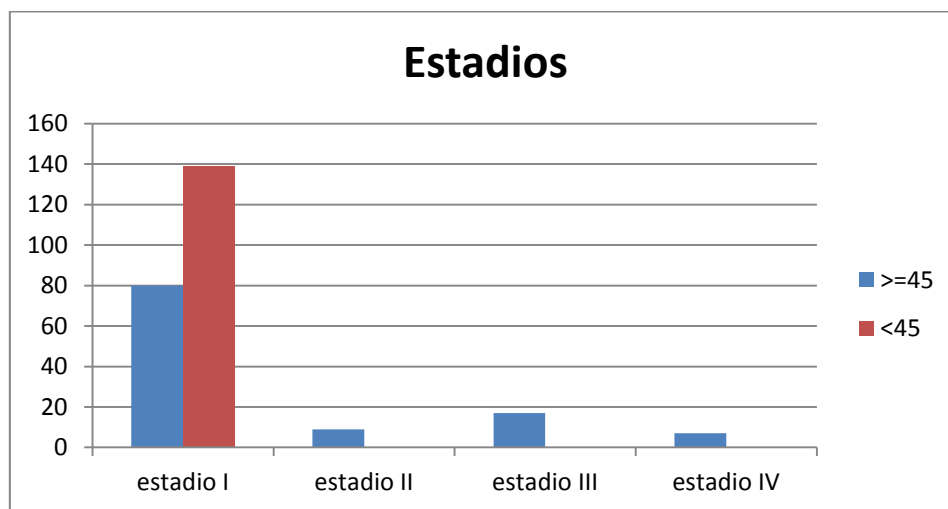


Figura 56: Clasificación por edad del paciente y estadio

Por lo tanto, la mayoría de los pacientes de nuestra muestra son menores de 45 años y se encuentran en estadio I. Por otra parte, aunque los pacientes mayores de 45 años también con más frecuencia se encuentran en un estadio I, son los que podemos encontrarlos también en estadios más avanzados.

Según el género, la clasificación por estadios es la siguiente:

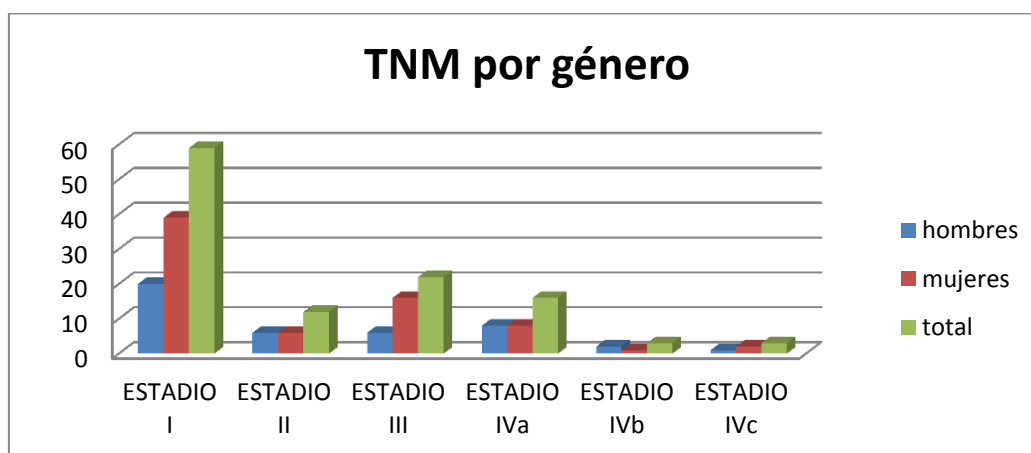
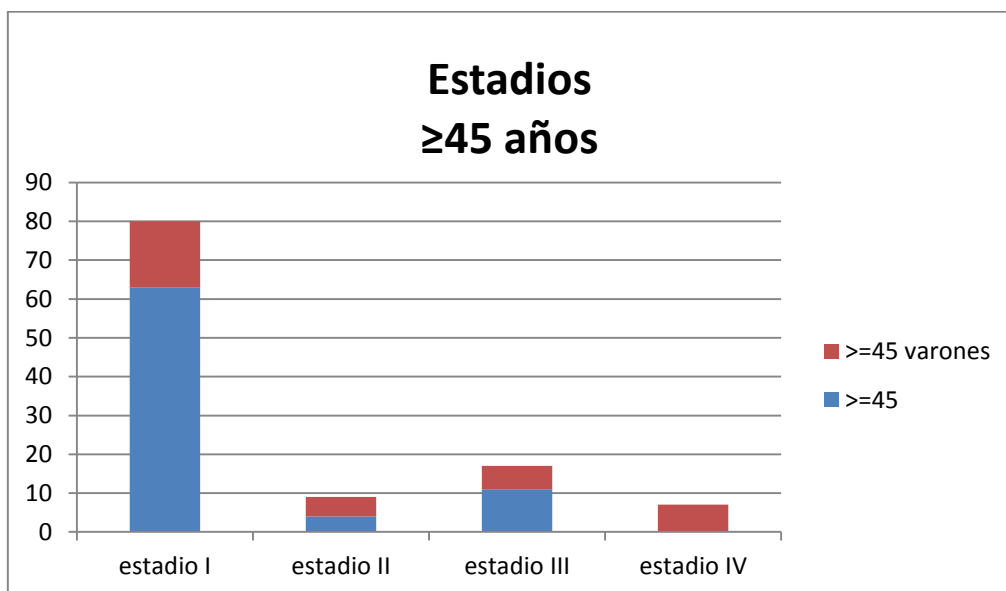


Figura 57: Clasificación por estadio y género

En estadios avanzados IVb y IVc hay un ligero predominio de los hombres con respecto a las mujeres, teniendo en cuenta que la proporción de mujer: hombre en nuestra serie es de 2.5:1

Según la edad al diagnóstico y la clasificación TNM, en nuestra serie nos hemos encontrado a un total de 115 pacientes mayores de 45 años, de los cuales, un total de 43 pacientes son varones por lo que presentaran un peor pronóstico. Los resultados de la misma se pueden ver en el siguiente gráfico.



*Figura 58: Clasificación por estadio y género en > 45 años*

## 5.4. CLASIFICACIÓN SEGÚN FACTORES DE RIESGOS

(adaptada del Consenso Europeo 2006)

### 5.4.1. Tumores de muy bajo riesgo

En este grupo incluimos a los tumores con histología favorable, menores o iguales a 1 cm, sin afectación capsular y monofocales. Los pacientes que cumplan dichas características según consenso no tienen indicación de tratamiento con radioyodo por su bajo riesgo de mortalidad específica por el tumor. Serían los siguientes:

- sometidos a tiroidectomías total
- histología favorable
- unifocal T<1cm
- N0
- M0
- N0 extensión extratiroidea

En la serie que analizamos nos hemos encontrado 5 pacientes (1,6%) que son considerados por los criterios expuestos según consenso Europeo de muy bajo riesgo y que por lo tanto no serían subsidiarios de tratamiento con radioyodo (ya que no mejoramos su sobrevida) y sin embargo, recibieron tratamiento ablativo con I-131 en nuestro hospital.

Se trató de 3 mujeres y 2 hombres uno de los cuales recibió sólo 30 mCi de I-131 con intención ablativa / diagnóstica, 3 se trataron con 100 mCi, y uno de ellos con una dosis alta de 150 mCi de I-131.



El paciente tratado con dosis altas de 150 mCi de I-131 era un varón de 62 años que presentaba un foco de carcinoma papilar sin constancia de afectación ganglionar, motivo por el cual se realizó a los dos meses postcirugía RCT diagnóstico previo estímulo con TSHrh y determinación simultánea de Tg con resultado  $>1$  ng/ dl (8,19ng/ dl) y Ac antiTg detectables  $>100$ UI/ml (el rango superior del laboratorio era de 34 UI/ml).Tras observarse abundantes restos tiroideos en el RCT previo y valores no muy elevados de Tg pero con AcTg elevados se decidió tratar previo estímulo con TSHrh a los 5 meses posttiroidectomía con dosis altas de 150 mCi de I-131 mostrando únicamente restos tiroideos en el RCT postratamiento, hallazgos coincidentes con los del RCT previo al mismo. En la actualidad, el paciente presenta criterios de supervivencia libre de enfermedad.

El otro caso se trataba de una mujer de 48 años intervenida por bocio, con hallazgo de 1 foco de carcinoma papilar de 1 cm sin afectación capsular, pero próximo a la misma. La intervención no fue realizada en un centro de referencia con experiencia .Por estos motivos, se decidió tratamiento ablativo con 100 mCi de I-131 previo estímulo con TSHrh a los 4 meses de la cirugía observándose en RCT postratamiento realizado al 5ª día abundantes restos en lecho tiroideo con Tg y AcTg indetectables.

El tercer caso se trataba de una mujer de 41 años al diagnóstico, tratada mediante tiroidectomía total por tumor encapsulado de 1 cm en lóbulo tiroideo derecho, sin afectación de márgenes ni ganglios. En revisión por su endocrino

se detectaron niveles elevados de AcTg (47ng/ dl) con Tg indetectable y TSH 12, motivo por el cual, se propone tratamiento ablativo con 100 mCi de I131 previa suspensión de levotiroxina. El tratamiento se realiza a los 5 meses tras cirugía con hallazgo en RCT postratamiento de resto en lecho con Tg indetectable y AcTg indetectables.

El 4º caso se trataba de una mujer de 48 años intervenida por BMN, con resultado de la PAAF de proliferación folicular y por lo tanto sospechoso. Tras someterse a tiroidectomía total, se identificó un foco de carcinoma papilar variante macrofolicular de 1 cm encapsulado, sin afectación ganglionar. A los 4 meses tras la cirugía fue tratado con 100 mCi de I-131 previo hipotiroidismo. En el RCT postratamiento con I-131 se identificaron sólo, restos en lecho tiroideo con Tg y AcTg indetectables.

La última paciente, se trataba de una mujer de 27 años intervenida por nódulo tiroideo de 0.9 mm en el seno de tiroiditis de Hashimoto con resultado anatomopatológico de ca.papilar con patrón folicular sin afectación ganglionar (se hizo vaciamiento central profiláctico).A los 3 meses postcirugía se administraron 30 mCi de I-131 previo estímulo con TSHrh para ablación de restos tiroideos con hallazgo en RCT postratamiento de restos tiroideos en lecho Tg y AcTg indetectables.

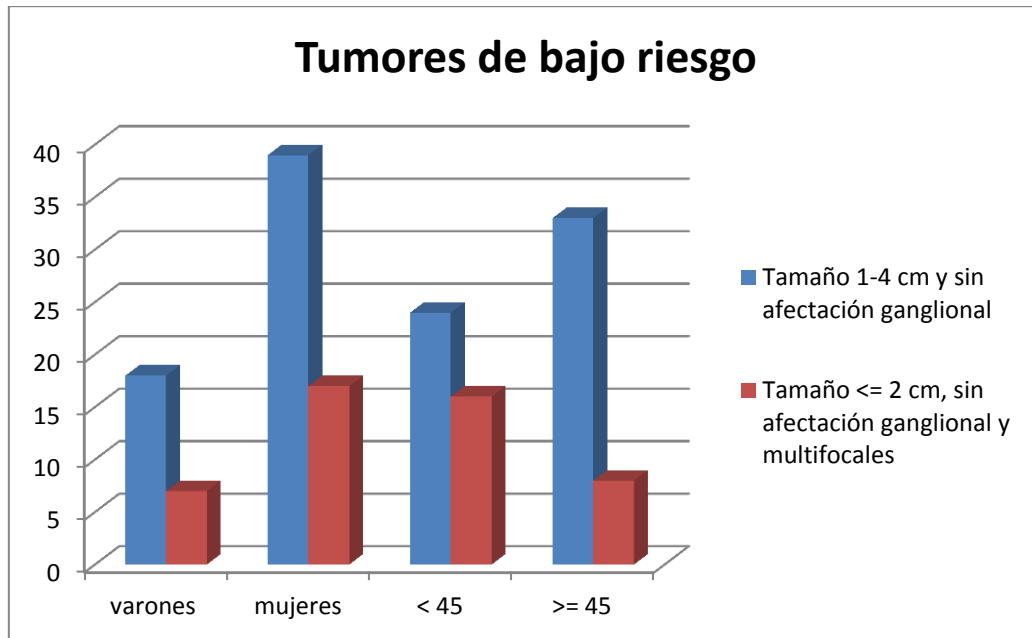
De los 5 pacientes hay dos donde no estaría justificado según nuestro criterio el tratamiento con radioyodo posterior y por lo tanto constituirían el 0,6 %

de nuestra muestra.

#### 5.4.2. Tumores de bajo riesgo

En este grupo, según la estratificación de riesgo de la European Thyroid Endocrinology (ETA), estarían incluidos todos aquellos pacientes con las siguientes características: T1 (mayor de 1 cm) N0M0 o T2N0M0 o multifocal T1N0M0).

En la serie revisada, recibieron tratamiento ablativo un total de 93(31%) pacientes con bajo riesgo, 33 varones y 60 mujeres, de los cuales, todos han recibido una dosis empírica fija de 100 mCi de I-131, salvo uno, que recibió una dosis de 80 mCi de I-131.



*Figura 59: Tumores de bajo riesgo según el tamaño del tumor, sexo y edad del paciente*

Los pacientes tratados tenían edades comprendidas entre los 22 y

71años, siendo 32 de ellos menores de 45 años y 49 de ellos mayores de 45 años.

De los 93 pacientes de bajo riesgo había 4 (4.3%) que presentaban afectación de márgenes, y uno de ellos (1%) (una mujer con carcinoma papilar variante folicular que requirió nueva dosis de radioyodo a los 3 años), tenía un tipo histológico mixto.

Además, en este grupo nos encontramos 7(7,5%) pacientes con la variedad histológica de células de Hürthle, uno de los cuales presentó un RCT postratamiento en blanco, y dos de ellos precisaron un segundo tratamiento de radioyodo por persistencia de enfermedad.

En este grupo de pacientes, hubo dos que presentaron un RCT postratamiento en blanco:

1. Caso:

Varón de 68 años con un CDT papilar multifocal el de mayor tamaño de 1,2 cm sin afectar a cápsula ni bordes de resección, con linfadenectomía central y sin afectación ganglionar realizado por un cirujano experto (T1N0M0) y que en el rastreo postratamiento no encontramos restos tiroideos y con tiroglobulina y anticuerpos indetectables con adecuado estímulo de TSH (80microUI/ml).

2. Caso:

Mujer de 44 años con CDT papilar multifocal el foco de mayor tamaño de 1,3 cm localizado en lóbulo tiroideo izquierdo sin afectación ganglionar .T1mN0M0

estadio I, intervenida por cirujano experto que tras administrarse 100 mCi previa supresión hormonal para ablación de restos tiroideos presenta un cuello en blanco en el RCT postratamiento con Tg indetectable y AcTg ligeramente elevados y yoduria de 24h 390 (25-450) mcg / 24h que puede haber afectado al resultado negativo del RCT

El resto de los pacientes presentaban restos tiroideos en el RCT realizado postratamiento, necesitando 1 de las pacientes una nueva dosis de radioyodo.

Por lo tanto, de los 93 pacientes de bajo riesgo tratados con radioyodo para ablación de restos tiroideos sin RCT previo, 2 de ellos presentaron un RCT negativo y Tg indetectables y por lo tanto podrían no haber precisado ablación de restos con radioyodo.

El resto de pacientes de la serie estudiada cumplían los criterios de clara indicación de tratamiento según consenso Europeo y nos encontramos a 16 (18,8%) pacientes que requirieron una 2ª dosis de radioyodo por persistencia de restos tiroideos en el RCT de control realizado al año.

#### **5.4.3.Tumores de alto riesgo**

En este grupo según la estratificación de riesgo de la European Thyroid Endocrinology estarían incluidos todos aquellos pacientes con las siguientes características: (cualquier T3 y T4, o cualquier T, N1 o cualquier M1).

Según el consenso Europeo de 2006, en el que basamos este estudio, este grupo debe recibir tratamiento con altas dosis de I131 (mayor o igual a 3,7 GBq) tras la tiroidectomía total, ya que el beneficio es disminuir la recurrencia y prolongar la supervivencia. En estos pacientes, sólo está aprobado el uso de dosis mayores de 100 mCi de I131 en hipotiroidismo. En algunos casos, se estimó conveniente administrar dosis mayores previo estímulo con TSHrh, que empleamos como uso diferente al autorizado o compasivo.

En esta serie tenemos 60 pacientes en estadios III y IV.

De los cuales 5 (8,3%) fallecieron en el periodo de seguimiento y 11 (18,3%) están libres de enfermedad a fecha de finalización del estudio (2015).

De los pacientes fallecidos uno de ellos era varón de origen ruso de 68 años con antecedentes de carcinoma de próstata y BMN presentaba un carcinoma papilar con focos pobremente diferenciados (por lo tanto sería un T4) falleció al año con elevada Tg >1000 y una posible leucemia aguda.

## 5.5. PACIENTES CON RCT PREVIO AL TRATAMIENTO ABLATIVO

Solamente realizamos RCT previo al tratamiento a 21 pacientes en los supuestos descritos con anterioridad (dudas de la extensión del tumor, equipo quirúrgico desconocido...). En este grupo, sólo observamos un caso de aturdimiento tiroideo (hubo menor captación en el RCT postablación que en el previo realizado con intención diagnóstica). En el resto de pacientes hubo una correlación entre los hallazgos del RCT previo al tratamiento con baja dosis y los hallazgos del RCT postablación a dosis mayores.

No obstante, hemos encontrado 3 pacientes en los que el RCT postablación aportaba más información sobre la extensión del tumor, modificando así la estadificación inicial. Y un último paciente con un RCT postablación que pese a ser concordante confirmaba la sospecha de lesiones que se intuían en el previo.

De los 21 pacientes del total a los que hicimos RCT previo a la administración terapéutica de radioyodo, no encontramos hallazgos en el RCT postratamiento en 3 de ellos, presentando lo que llamamos un “cuello blanco”, es decir, ausencia de restos tiroideos en lecho, a pesar de administrar dosis más altas. No obstante, debemos excluir a estos pacientes de nuestro estudio ya que no cumplen estrictamente lo establecido, es decir, eran pacientes tratados con radioyodo con anterioridad que en rastreos o analíticas de control durante el seguimiento presentaban elevación de marcadores (Tg) y por lo

tanto se realizaban un 2ª ó 3º tratamiento con radioyodo con el propósito de eliminar enfermedad microscópica o persistencia de restos visualizados por ecografía o por otras técnicas de diagnóstico por imagen .



## 5.6. PACIENTES SIN RCT PREVIO AL TRATAMIENTO ABLATIVO

Ahora pasamos a analizar el principal objetivo de nuestro trabajo que era determinar la utilidad del tratamiento empírico con dosis ablativa de I-131 sin RCT previo en pacientes con riesgo bajo - donde no existe consenso (T1>1cmN0M0 ó T2N0M0 ó multifocal T1N0M0) y en pacientes de alto riesgo donde no existían dudas razonables de su extensión.

Establecemos que el tratamiento ha sido útil siempre que no obtengamos ausencia de restos tiroideos en RCT postablación, Sólo se considera fracaso del mismo aquellos pacientes donde hallamos obtenido un RCT postablación negativo.

Tras someterse a tiroidectomía total y realizar rastreo corporal total de control postratamiento ablativo nos encontramos un total de 26 pacientes de los 299 que componen la serie estudiada que presentan un RCT postratamiento en blanco , es decir, no se observan restos tiroideos en lecho ni en ninguna otra localización. Del total de 26 pacientes, debemos excluir a 15 de ellos porque no cumplen los criterios para establecer nuestra hipótesis de trabajo, ya que no es el primer tratamiento de I-131 que reciben, y por lo tanto, no es realmente un tratamiento ablativo de restos tiroideos como tal, sino un tratamiento por persistencia de hallazgos clínicos o analíticos. Por esa razón, sólo cumplen los criterios de inclusión, los 11 pacientes restantes, donde no encontramos hallazgos en el RCT de control postratamiento. Los datos de los

## 5.Resultados

misimos los podemos observar en la siguiente figura:

SEXO	EDAD	DIAG.	ANTECD.	TIPO HISTOLÓGICO	VARIANTES	Nº FOCOS	TAMAÑO	AFECTACION G.	TNM	PREPARACION	I131 DOSIS mCi	Tg	TSH	ACTG.
hombre	47		hermano y madre	CDT		Multifocal	0,90	GG-	T1N0M0	T4 on	100	0,10	47,22	45,00
hombre	68	BMN		C.papilar		Multifocal	1,20	GG-	T1N0M0	T4 off	100	0,10	85,99	8,00
hombre	78	PANCREATITIS		C.Folicular	C.Hürtle	Unifocal	2,50		T2N0M0	T4 off	100	0,10	136,51	26,80
mujer	44			C.papilar		Multifocal	1,30	GG-	T1.N0M0.	T4 off	100	0,21	32,14	41,50
mujer	30			C.papilar	C.Hürtle			GG+		T4 off	100	0,10	286,00	19,00
mujer	66			C.papilar	C.Hürtle	Multifocal	1,30	GG-	T4a N0 M0	T4 off	100	0,50	30,00	19,00
hombre	51	DM, HTA, AN		C.papilar	clásica	Unifocal	1,40	GG-	T3N0M0	T4 off	100	0,40	64,00	
mujer	40	BMN		C.papilar		Multifocal	1,70	GG+	T3N1M0	T4 off	150	0,20	86,20	19,00
mujer	36	NO TIROIDO		C.papilar		Multifocal	2,10	GG+	T2N1bM0	T4 off	100			
hombre	65	TIROIDITIS		C.papilar		Multifocal	0,30	GG-	T1.N0M0.	T4 off	100	2,00	89,50	19,00
mujer	67	HASHIMOTO		C.papilar	Folicular	Multifocal	1,00	GG-	T1N0M0	T4 on	80	0,10	174,00	165,00

Figura 60: Pacientes con RCT postratamiento negativo

En resumen, nos hemos encontrado 11 de los 284 pacientes de la serie estudiada que presentaban un RCT postratamiento con I-131 negativo (3,8 %). De estos pacientes, hay uno que tenía un conglomerado adenopático confirmado en TAC, con progresión, 3 tumores con componente oncocítico y otros 2 intervenidos por cirujano experto.

## 5.7. RELACIÓN ENTRE RCT POSTABLACIÓN CON RADIOYODO Y NIVELES DE TIROGLOBULINA (Tg) EN SUERO

### 5.7.1.Según la preparación

En cuanto a la relación entre los valores de Tg y el RCT postratamiento con radioyodo, nos encontramos que del total de pacientes con Tg indetectables inferiores a 1ng/ml y AcTg indetectables sólo 11 presentaban un RCT en blanco, mientras que en 88 de ellas con AcTg indetectables y Tg indetectables el RCT presentaba hallazgos.

Con preparación previa suspensión de hormona tiroidea ( $T_4$  off) y Tg <1 y Ac<20 tenemos:

-66 pacientes en hipotiroidismo con AcTg negativos (<20) y niveles de tiroglobulina indetectables (Tg <1), de los cuales 40 presentaban captación en lecho tiroideo, 14 en lecho y ganglios, 1 en lecho y mediastino y 1 con hallazgos en lecho, ganglios y mediastino y 6 de los 11 pacientes con RCT postratamiento sin hallazgos en el mismo se encuentran en este grupo.

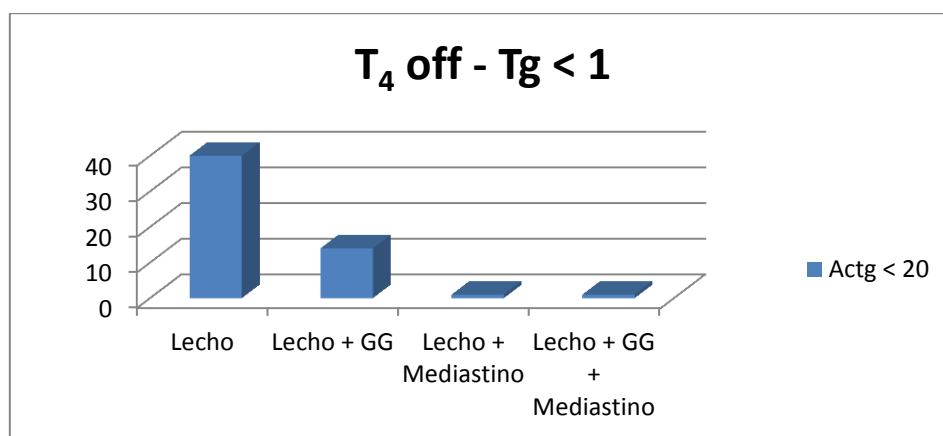
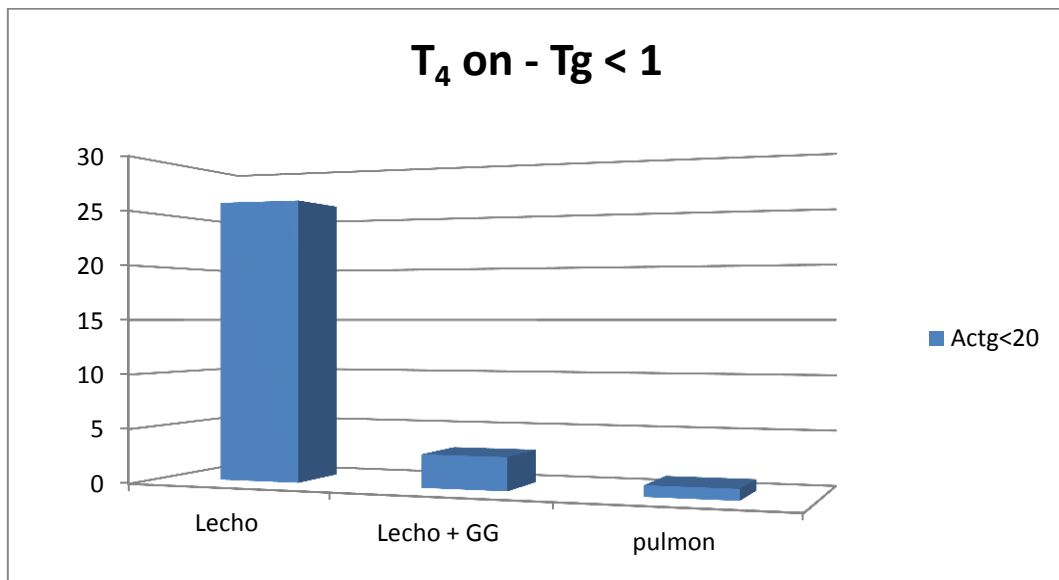


Figura 61: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg y AcTg indetectables preparados mediante supresión hormonal ( $T_4$  off)

Con preparación previo estímulo con TSHrh (T4 on), Tg <1 y Ac<20 tenemos un total de 32 pacientes:

- 2 RCT en blanco que excluimos del estudio porque no se trata de un primer tratamiento ablativo de restos
- 26 en lecho
- 3 en lecho y mediastino
- 1 pulmón



*Figura 62: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg y AcTg indetectables preparados con TSHrh (T4 on).*

Por lo tanto, como resultado conjunto de las dos gráficas, tenemos 85 pacientes en nuestra serie con hallazgos en el RCT postratamiento y, sin embargo, valores de Tg y AcTg indetectables, medidos previa estimulación con

TSHrh o hipotiroidismo, con un valor de TSH  $>30$ . Eso implicaría que un valor de Tg indetectable no excluye captación en lecho tiroideo ni ganglionar.

## 5.Resultados

La elevación de AcTg puede enmascarar una elevación de la tiroglobulina. Así nos encontramos con AcTg >20UI/ml y Tg indetectables previo estímulo con TSHrh (T4 on):

15 pacientes preparados con estímulo con TSHrh y presentaban AcTg >20 UI/ml y Tg<1 ng/ml

- 1 RCT en blanco
- 11 con captación en lecho
- 1 captación en lecho y adenopatías
- 1 con captación en lecho y mediastino

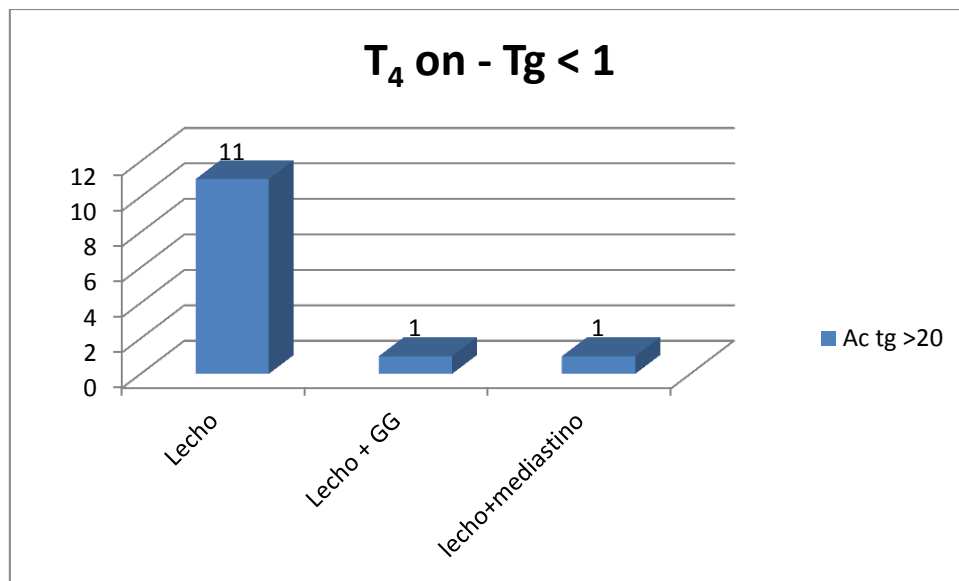


Figura 63: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg indetectable y AcTg detectables previa preparación con T4 on

19 pacientes en hipotiroidismo con AcTg>20UI/ml y Tg<1 ng/ml, de los cuales presentaban:

- 3 RCT en blanco
- 7 resto en lecho tiroideo
- 4 en lecho y adenopatías
- 2 lecho y pulmón
- 1 metástasis a distancia

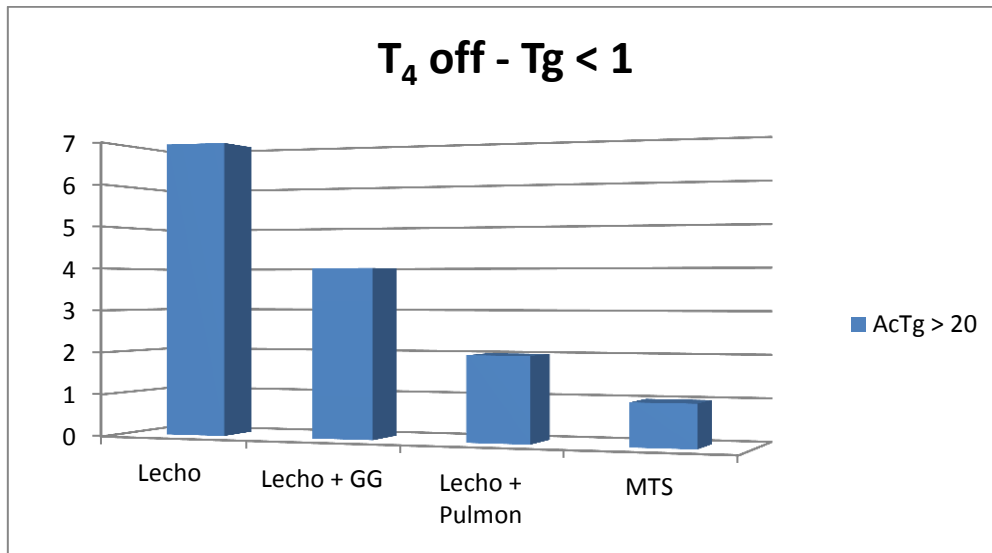


Figura 64: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg indetectable y AcTg detectables previa preparación con supresión hormonal ( $T_4$  off).

Por lo tanto, nos hemos encontrado de un total de 34 pacientes con AcTg >20UI/ml, Tg <1ng/ml y valores de TSH >30UI/ml (indistintamente del método de preparación  $T_4$  on ó  $T_4$  off) con hallazgos en el RCT postratamiento y sólo 4 con RCT en blanco, es decir, sin hallazgos.

Si se consideramos positivo cualquier valor de Tg por encima de 1ng/ml con AcTg <20 UI/ml y lo correlacionamos con los hallazgos del RCT, nos encontramos 111 pacientes donde existen hallazgos en el mismo que se describen en los dos siguientes gráficos diferenciando según el método de preparación seguido (T<sub>4</sub> off o T<sub>4</sub> on).

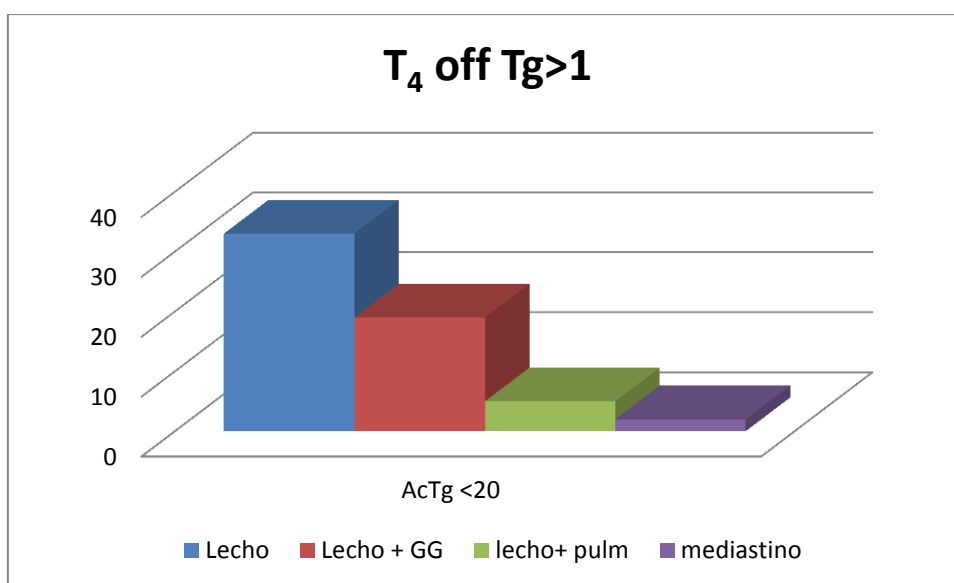


Figura 65: Hallazgos del RCT postratamiento en pacientes con Tg detectables y AcTg indetectables preparados con supresión hormonal (T<sub>4</sub> off)

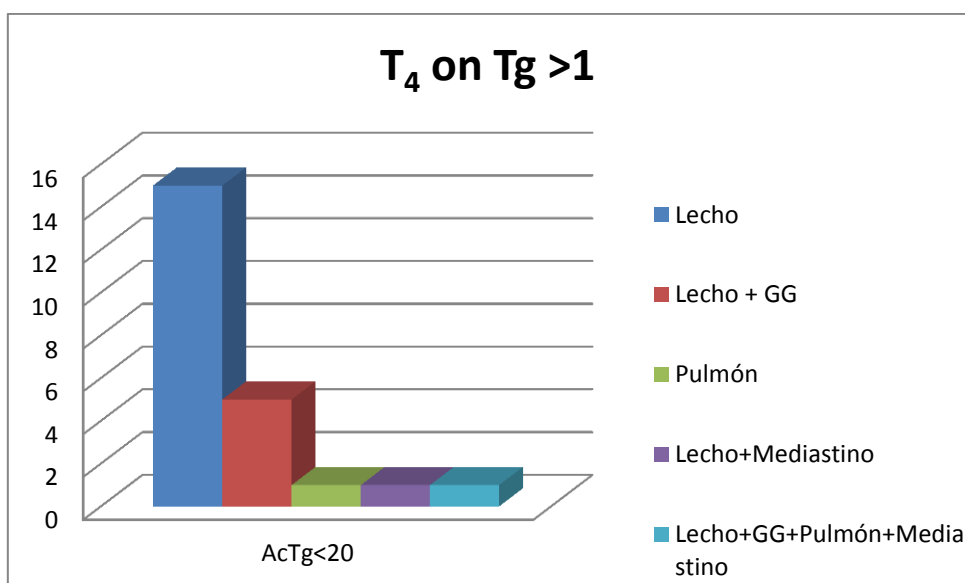
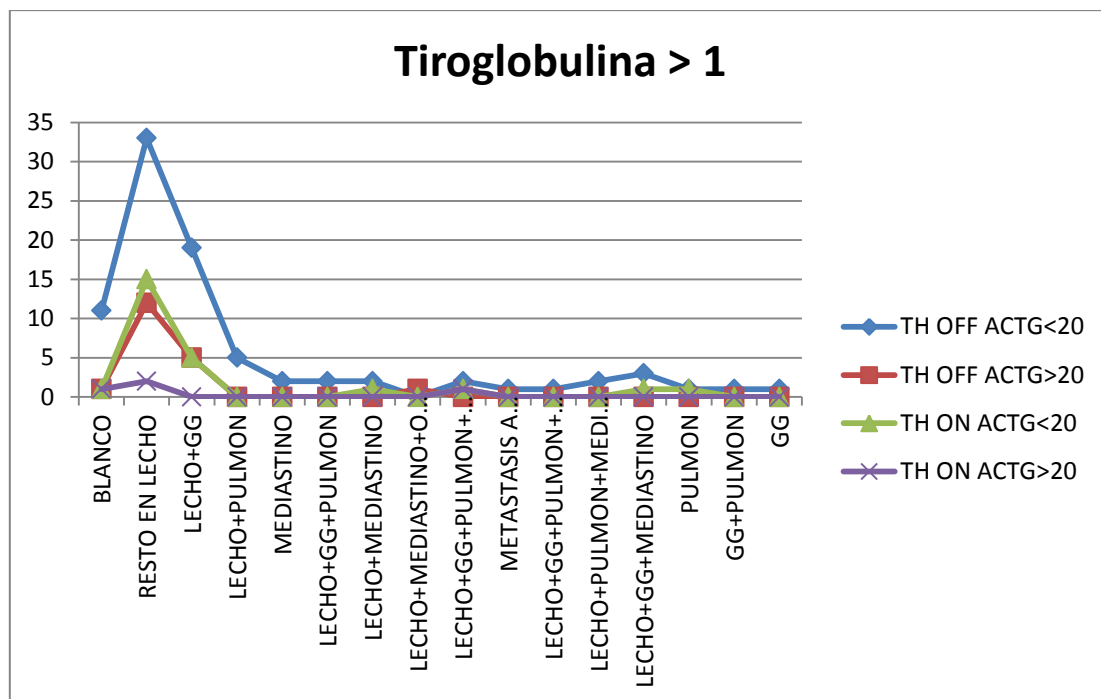


Figura 66: Hallazgos del RCT postratamiento en pacientes con Tg elevadas y AcTg indetectables preparados mediante estímulo con TSHrh (T<sub>4</sub> on)



Cuando analizamos la relación entre el resultado del RCT posttratamiento y los valores de Tg determinados simultáneamente a la administración del tratamiento ablativo, encontramos relación estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0,01$ . Los resultados son los mismos independientemente del método de preparación previa empleado para conseguir elevar los niveles de TSH por encima de 30 UI/ml. Es decir, mediante la prueba de Chi-Cuadrado para variables independientes establecemos que existe los resultados del RCT no son independientes de los valores de Tg

En líneas generales, si correlacionamos los hallazgos del RCT postratamiento con valores de Tg detectables ( $Tg > 1 \text{ ng/ml}$ ) independientemente de los valores de AcTg y del método de preparación seguido para lograr una  $TSH > 30 \text{ UI/ml}$  nos encontramos que la mayoría de los pacientes presentan restos tiroideos en lecho, pero también en otras localizaciones aunque en menor porcentaje. (Fig. 67)

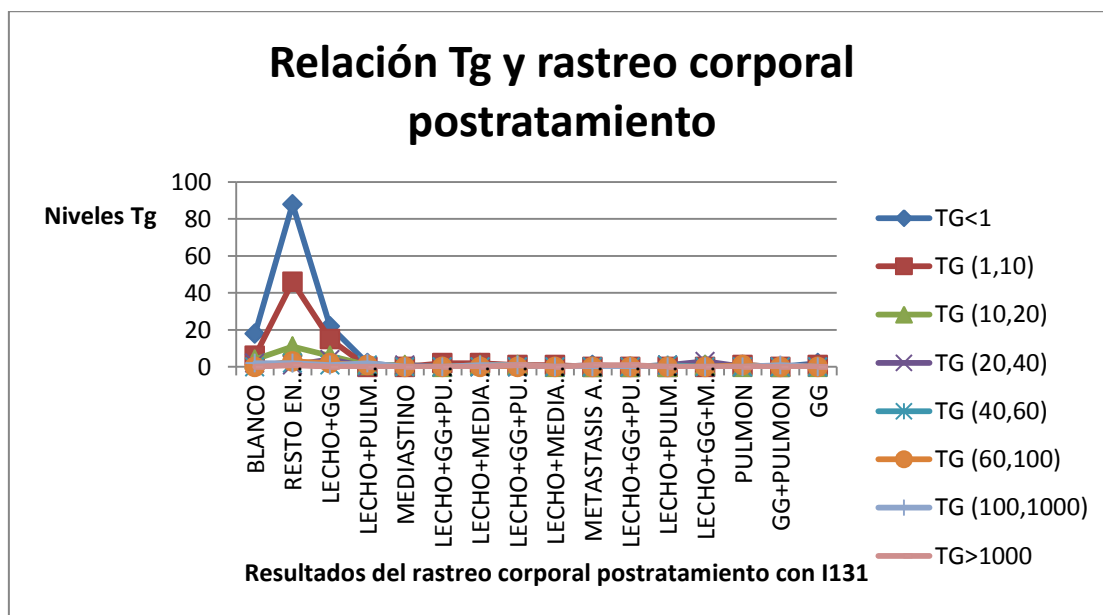


RASTREO_POST_TTO	TH OFF ACTG<20	TH OFF ACTG>20	TH ON ACTG<20	TH ON ACTG>20	Total
BLANCO	11	1	1	1	14
RESTO EN LECHO	33	12	15	2	62
LECHO+GG	19	5	5	0	29
LECHO+PULMON	5	0	0	0	5
MEDIASTINO	2	0	0	0	2
LECHO+GG+PULMON	2	0	0	0	2
LECHO+MEDIASTINO	2	0	1	0	3
LECHO+MEDIASTINO+OSEA	0	1	0	0	1
LECHO+GG+PULMON+MEDIASTINO	2	0	1	1	4
METASTASIS A DISTANCIA	1	0	0	0	1
LECHO+GG+PULMON+OSEAS	1	0	0	0	1
LECHO+PULMON+MEDIASTINO	2	0	0	0	2
LECHO+GG+MEDIASTINO	3	0	1	0	4
PULMON	1	0	1	0	2
GG+PULMON	1	0	0	0	1
GG	1	0	0	0	1
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>19</b>	<b>25</b>	<b>4</b>	<b>134</b>

Figura 67: Hallazgos del RCT postratamiento según preparación previa, valores de AcTg y valores de Tg detectables (>1ng/ml)

### 5.7.2. Según los valores de Tg en rangos con AcTg indetectables

Cuando dividimos los valores de tiroglobulina en rangos y los relacionamos con los hallazgos del RCT postratamiento ablativo con I-131 realizado con valores de TSH estimulada ( $> 30$  UI /ml), nos encontramos en un total de 280 pacientes con valores de tiroglobulina detectables ( $>1$  ng /dl), teniendo Ac Antitiroglobulina indetectables ( $<20$ )



RASTREO_POST_TTO	TG<1	TG (1,10)	TG (10,20)	TG (20,40)	TG (40,60)	TG (60,100)	TG (100,1000)	TG>1000	Total
BLANCO	18	6	4	2	0	0	2	0	32
RESTO EN LECHO	88	46	11	1	2	3	2	1	154
LECHO+GG	22	15	6	4	1	2	1	0	51
LECHO+PULMON	2	0	1	0	1	1	2	0	7
MEDIASTINO	0	0	1	1	0	0	0	0	2
LECHO+GG+PULMON	0	2	0	0	0	0	0	0	2
LECHO+MEDIASTINO	2	2	1	0	0	0	1	0	6
LECHO+GG+PULMON+MEDIASTINO	0	1	1	0	0	0	1	1	4
LECHO+MEDIASTINO+OSEAS	0	1	0	0	0	0	0	0	1
METASTASIS A DISTANCIA	1	0	0	0	0	0	0	1	2
LECHO+GG+PULMON+OSEAS	0	0	0	0	0	0	0	1	1
LECHO+PULMON+MEDIASTINO	0	0	0	1	1	0	0	0	2
LECHO+GG+MEDIASTINO	1	0	1	3	0	0	0	0	5
PULMON	1	1	0	0	0	1	0	0	3
GG+PULMON	0	0	0	0	0	0	1	0	1
GG	2	1	0	0	0	0	0	0	3
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>75</b>	<b>26</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>276</b>

Figura 68: RCT postratamiento con los valores de Tg en rango para AcTg indetectables

## 5.7.3.Según los valores de Tg en rangos con AcTg detectables

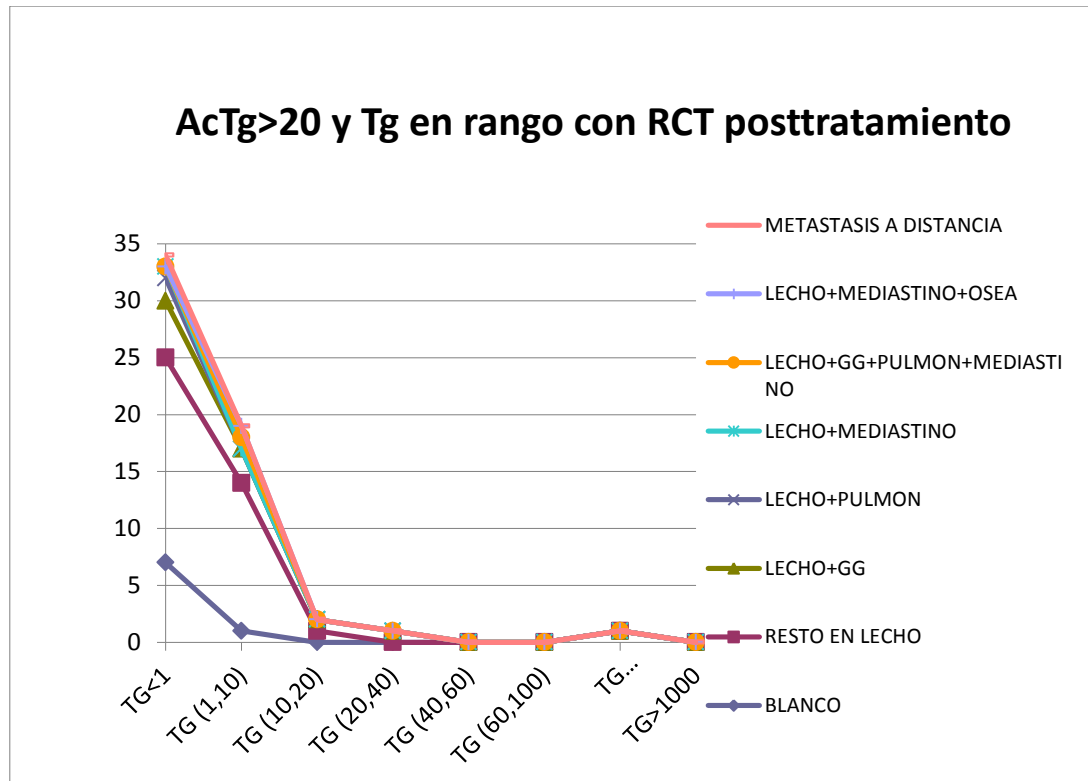


Figura 69: RCT postratamiento con los valores de Tg en rango y AcTg detectables

Podemos observar que hay 18 pacientes con valores de Tg indetectables y restos en lecho, que es algo esperado. Sin embargo, tenemos 9 pacientes con valores indetectables de Tg pero con metástasis ganglionares, mediastínicas, en pulmón o a distancia lo que nos confirma que en presencia de AcTg detectables la Tg pierde su valor de marcador tumoral.

### 5.7.4.Según los valores de Tg en rangos en pacientes con AcTg indetectables

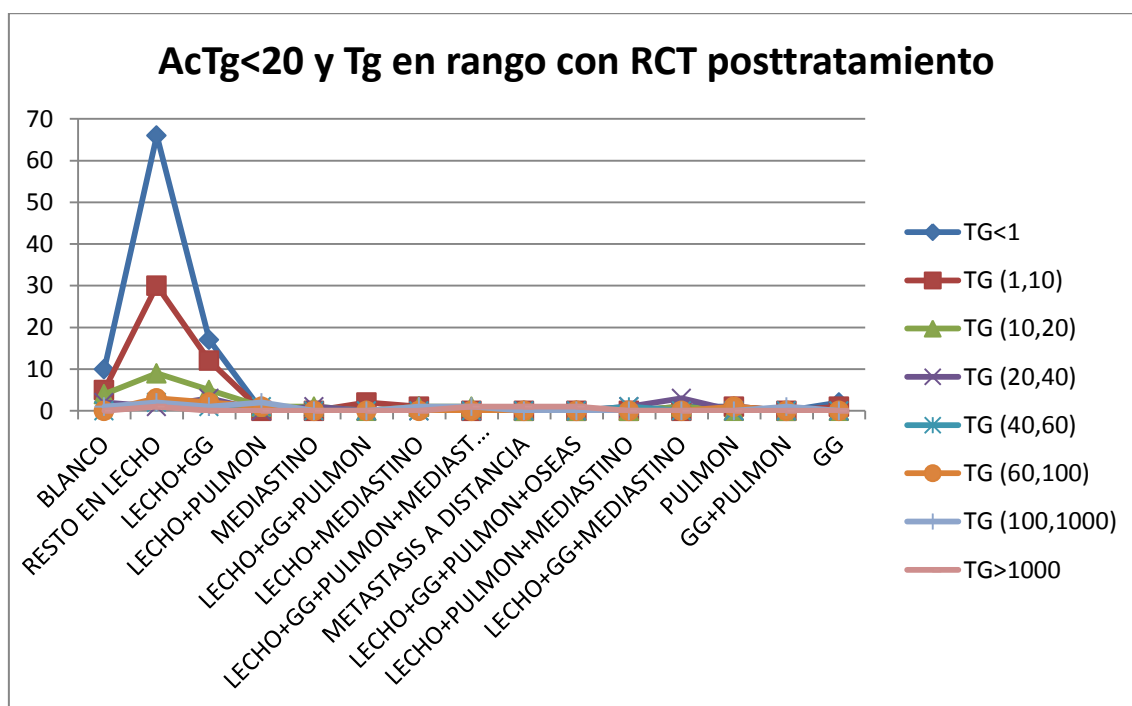
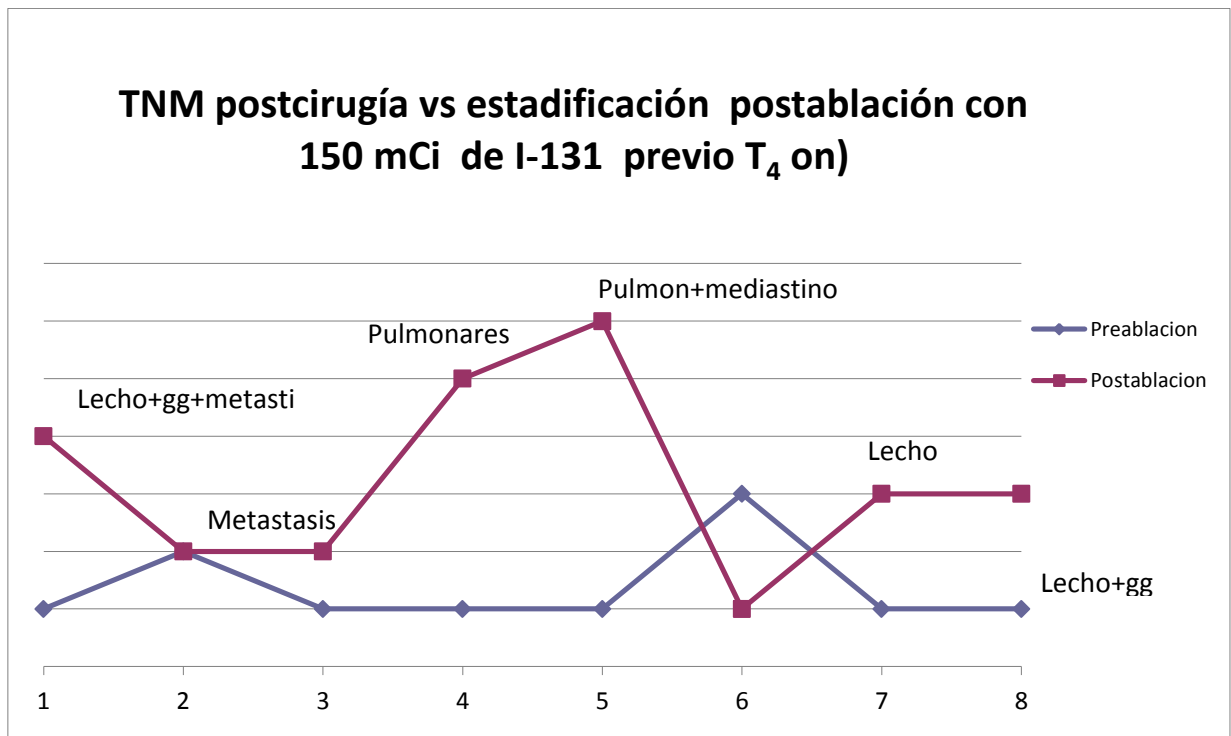


Figura 70: Hallazgos del RCT postrtratamiento con valores de Tg en rango y AcTg indetectables.

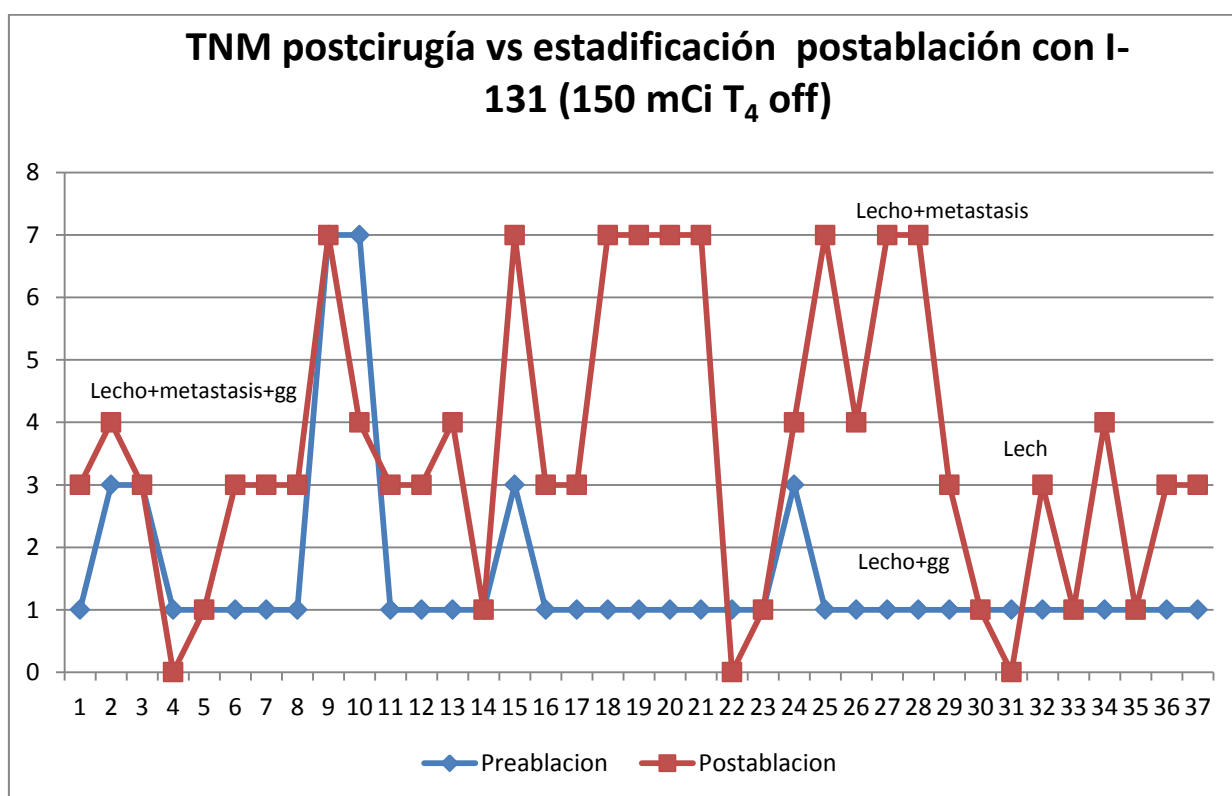
## 5.8. RELACIÓN DEL TNM POSTQUIRÚRGICO CON RCT POSTRADIOYODO (dosis >100 mCi)

Si relacionamos los hallazgos, según la clasificación TNM postcirugía, con respecto a los hallazgos del RCT postratamiento en pacientes tratados con dosis altas de I-131 previo estímulo con TSHrh según protocolo de uso compasivo nos hemos encontrado más hallazgos. Esto sugiere, que el tratamiento ablativo debido a su elevada sensibilidad es una herramienta no sólo de tratamiento, sino de mejora de la estadificación inicial.



*Figura 71: Hallazgos del RCT postratamiento con 150 mCi de I-131 previo estímulo con TSH rh (T<sub>4</sub>) comparado con TNM postquirúrgico*

Si relacionamos los hallazgos según la clasificación TNM postcirugía con respecto a los hallazgos del RCT postratamiento en pacientes tratados con I-131 previa supresión de hormona tiroidea T<sub>4</sub> off, también encontramos disparidad en los hallazgos, con una mayor sensibilidad en el diagnóstico.



*Figura 72: Hallazgos del RCT postratamiento con 100 mCi de I-131 previo hipotiroidismo (T<sub>4</sub> off) comparado con TNM postquirúrgico*

En ambos casos se observan lesiones no sospechadas tras la cirugía y previas a la administración del radioyodo.

## 5.9. TRATAMIENTO CON DOSIS MAYORES DE 100 mCi DE I-131

Si comparamos los resultados del RCT postratamiento en pacientes preparados con supresión hormonal ( $T_4$  off) y los preparados previo estímulo con TSHrh, no encontramos diferencias significativas.

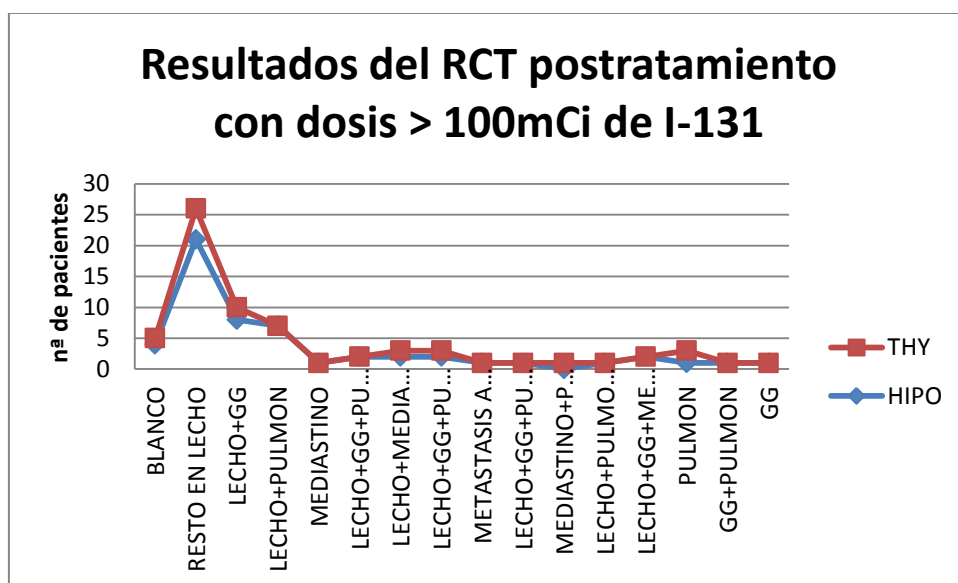


Figura 73: Hallazgos del RCT postratamiento con 100 mCi de I-131 previo hipotiroidismo ( $T_4$  off) o con estímulo con TSHrh ( $T_4$  on)

Al realizar la prueba de Chi Cuadrado para variables independientes, se constata que no existen diferencias significativas según el método de preparación de los pacientes (con  $T_4$  off o  $T_4$  on), incluso para dosis mayores de 100 mCi de I-131 (donde empleamos la TSHrh como uso compasivo), con una  $p < 0,05$  %.



## 5.10. PACIENTES CON PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD TRATADOS CON MÁS DE UNA DOSIS DE I-131

### 5.10.1. *Relación con la edad, género y tipo histológico*

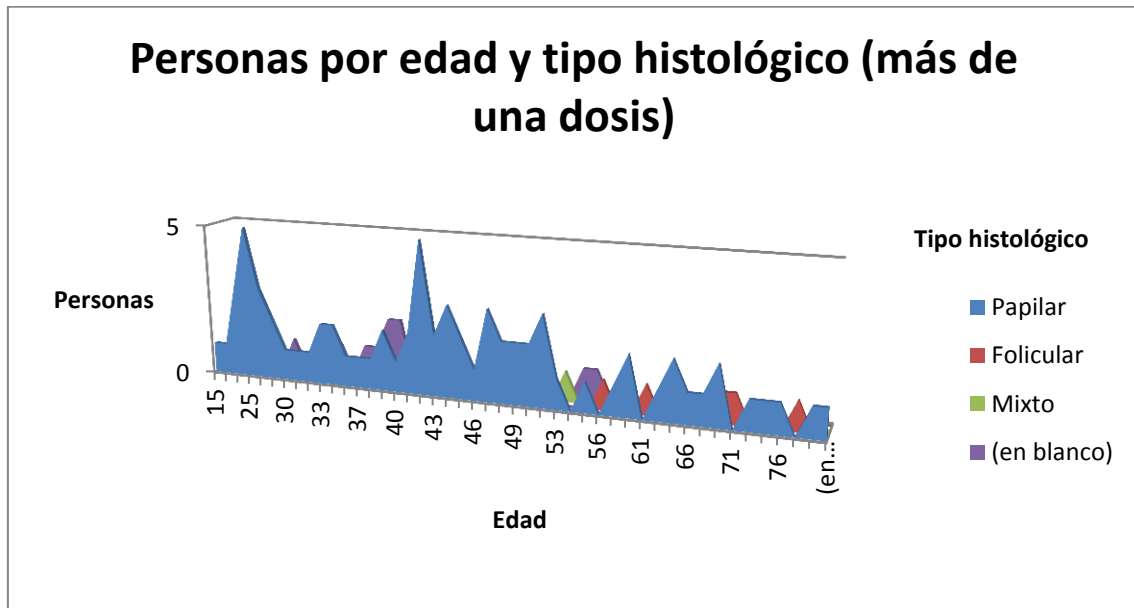


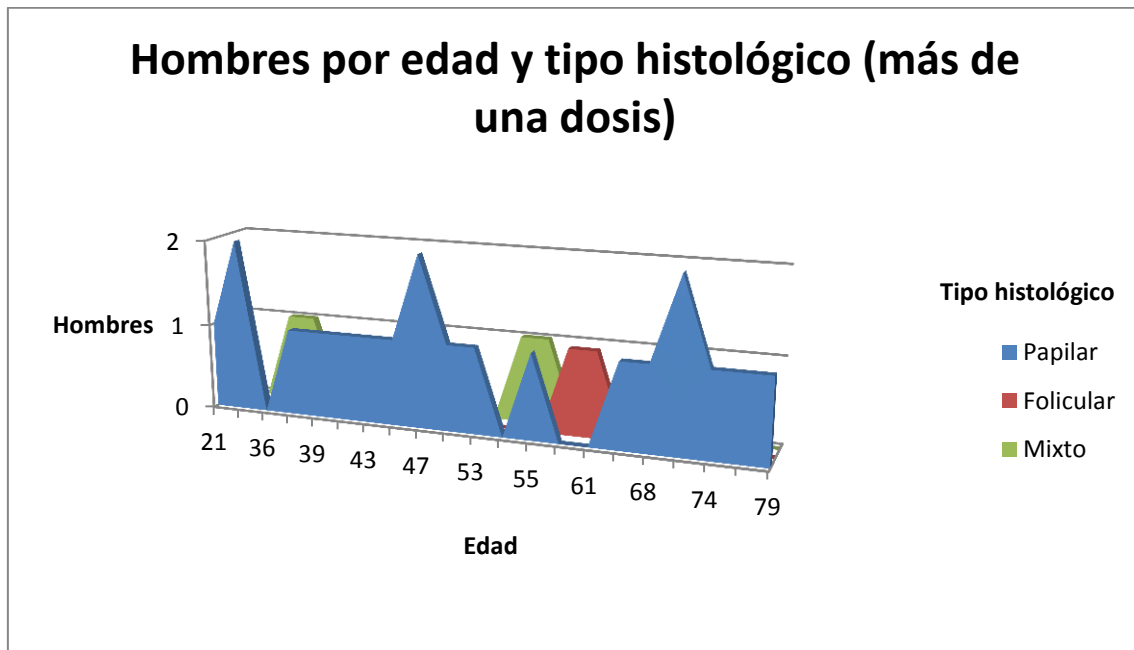
Figura 74: Relación entre edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131

Mediante el análisis con Chi-Cuadrado para variables cualitativas no encontramos relación estadísticamente significativa entre la edad ( $p > 0,05$ ), el sexo y la necesidad de un 2º tratamiento con I-131, por lo que las diferencias observadas son debidas al azar con un  $p = 0,64$  ( $p > 0,05$ ).

Sin embargo, sí se observa una relación estadísticamente significativa entre el ca.papilar, afectación ganglionar y necesidad de un segundo tratamiento. Por lo tanto, en aquellos tumores con afectación ganglionar de inicio, hemos encontrado que existe una relación estadísticamente significativa

entre este hecho y la necesidad de un 2º tratamiento con I-131 con una  $p=0,001$  ( $p<0,005$ ).

No se observan diferencias significativas con respecto al tamaño del tumor ni la existencia de multifocalidad con una  $p>0,05$ .



*Figura 75: Relación entre sexo varón, edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131*

Como podemos observar, en la Fig. 75, los hombres de la serie estudiada tratados con I-131 que presentaron persistencia de enfermedad en control realizado al año, habían sido diagnosticados la mayoría de Ca. Papilar, con tres picos de incidencia en la tercera, quinta y séptima década de la vida. El segundo tipo histológico más frecuentemente diagnosticado que presentaba persistencia de enfermedad al año fue el Ca. Folicular, que, además, tenía una mayor incidencia a edades más avanzadas que en el Ca. Papilar (en torno a los 55-60 años).

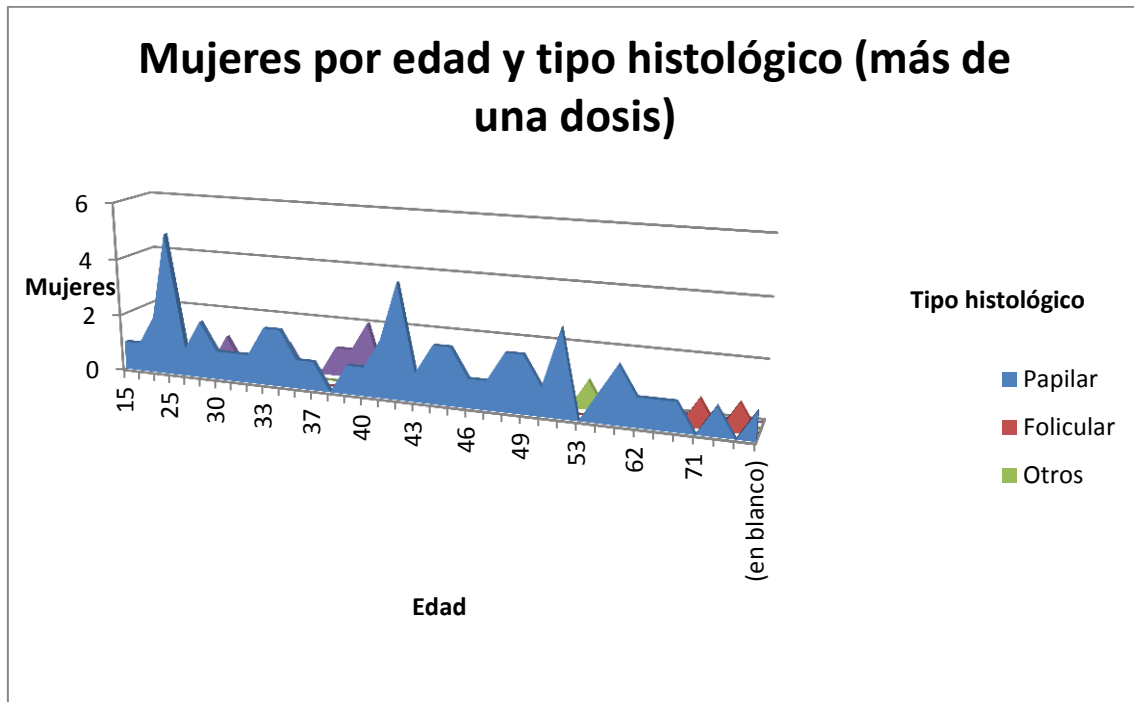
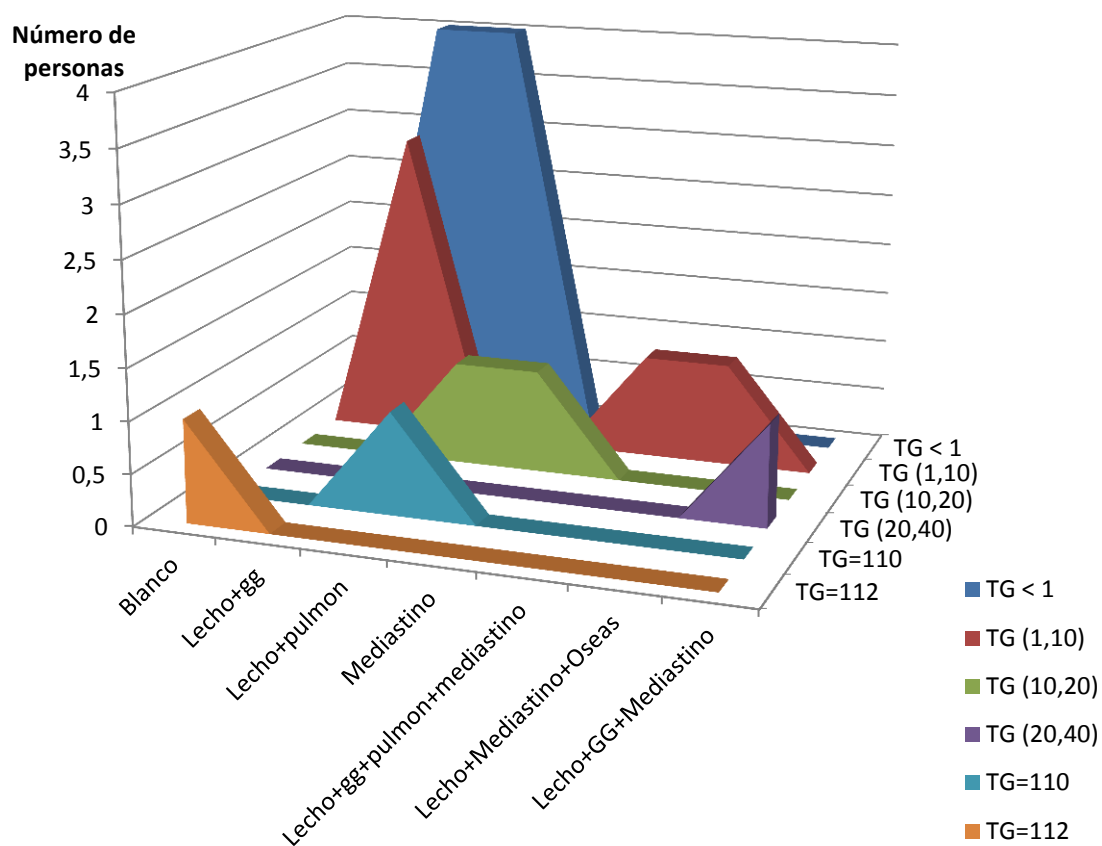


Figura 76: Relación entre sexo mujer, edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131

Como podemos observar, en la Fig. 76, entre las mujeres de la serie estudiada que tuvieron que recibir más de un tratamiento con I-131 por persistencia de la enfermedad tras control al año, el tipo histológico más frecuente fue el Ca.Papilar con aparición en tres picos edad (segunda, quinta y sexta décadas) seguido por el Ca.Folicular. Nuevamente, hay una mayor incidencia de Ca.Folicular en edades más avanzadas que en el Ca.Papilar, y que en los varones para el mismo tipo histológico, (en torno a los 70 años).

### Tg y RCT Postratamiento con AcTg > 20 (más de una dosis)



**Rastreo Postratamiento**

	Blanco	Lecho +gg	Lecho +pulmon	Media stino	Lecho +gg+p ulmon +medi astino	Lecho +Medi astino +Osea s	Lecho +GG+ Media stino
TG < 1		4	4				
TG (1,10)		3			1	1	
TG (10,20)			1	1			
TG (20,40)							1
TG=110			1				
TG=112	1						

Figura 77: Relación entre RCT postratamiento con I-131 (2ª) y valores de Tg en rango en pacientes con AcTg detectables

En la serie estudiada no hemos encontrado relación estadísticamente significativa mediante el análisis con Chi-Cuadrado entre los valores de AcTg y la necesidad de un 2º tratamiento con I-131 con un valor de  $p>0,05$ . Es decir, la elevación de AcTg no condiciona la necesidad de un 2º tratamiento con un nivel de confianza del 95 %. Sin embargo, observamos que con AcTg detectables y un valor de Tg indetectable ( $<1\text{ng/ml}$ ) en el RCT posttratamiento hay 4 pacientes con afectación ganglionar y en lecho y otros 4 con afectación en lecho y pulmón, (Fig.77) lo que nos confirma, que en presencia de AcTg detectables, el valor de la Tg para el seguimiento no es fiable

Sin embargo, sí existe relación estadísticamente significativa entre los valores de Tg y los resultados del RCT postratamiento con I-131 por persistencia de enfermedad, con un valor de  $p < 0,000$ . Es decir, el nivel de Tg condiciona los valores del RCT postratamiento, ya que no son variables independientes. Esto tiene una gran importancia en el seguimiento, es decir una vez que hemos eliminado mediante tratamiento ablativo los restos tiroideos postquirúrgicos.

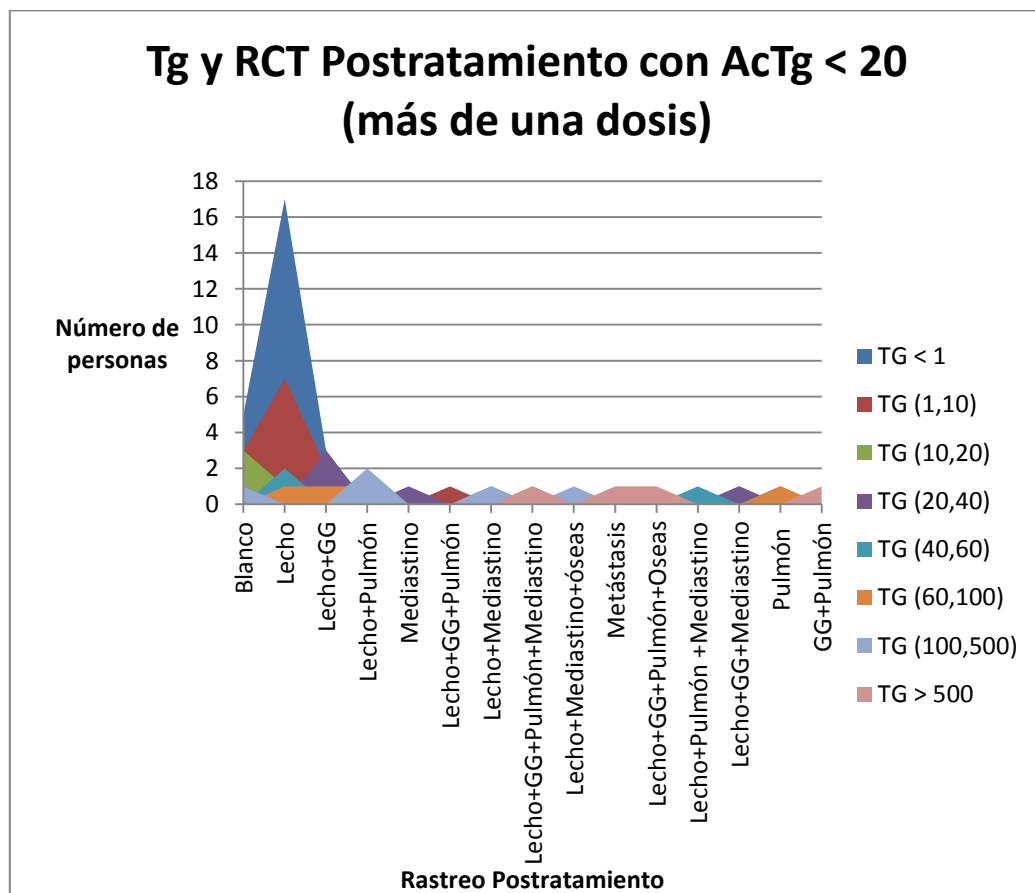
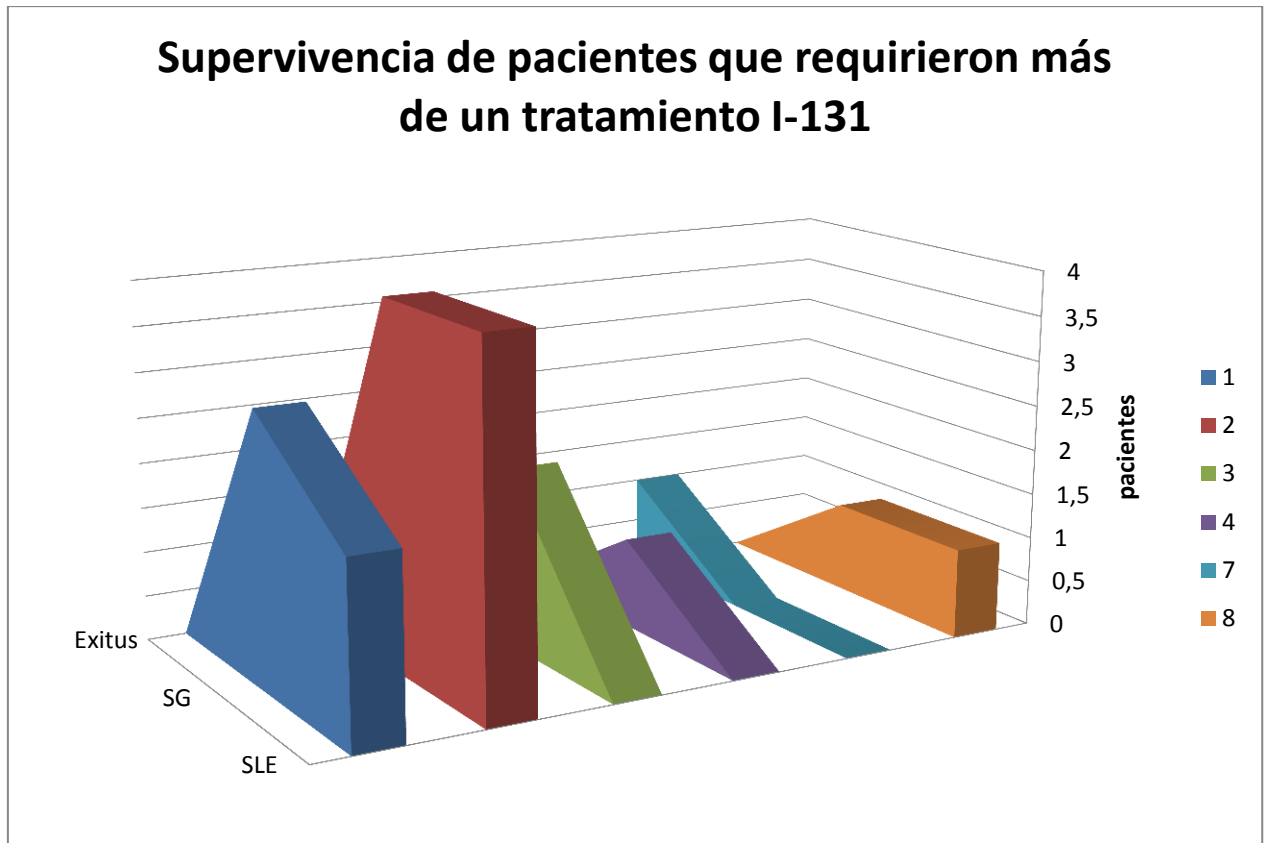


Figura 78: Relación entre RCT postratamiento con I-131 <sup>2ª</sup> y valores de Tg en rango en pacientes con AcTg indetectables.

Entre los pacientes que necesitaron nuevo tratamiento con I-131 por persistencia de enfermedad, aquellos con niveles de Tg entre 60-100ng/ml tenían más probabilidades de presentar metástasis ganglionares y a distancia, mientras que los que presentaban niveles de Tg superiores a 500 ng/ml tenían más probabilidades de presentar metástasis óseas. (Fig. 78)

En el seguimiento, nos encontramos pacientes con RCT en blanco pero niveles de Tg entre 10-20 ng/ ml, lo que puede sugerir que haya restos tiroideos /adenopatías no captadoras de I-131.En estos casos, tendríamos que completar estudio con otras técnicas de imagen y /o cirugía.

No obstante, llama la atención que hay bastantes pacientes con persistencia de restos tiroideos en lecho y determinación simultánea de Tg <1 ng/ml y AcTg indetectables tras un primer tratamiento ablativo de I-131, teniendo en cuenta que en nuestra serie la mayoría de los pacientes recibió una dosis media de 110mCi de I-131.



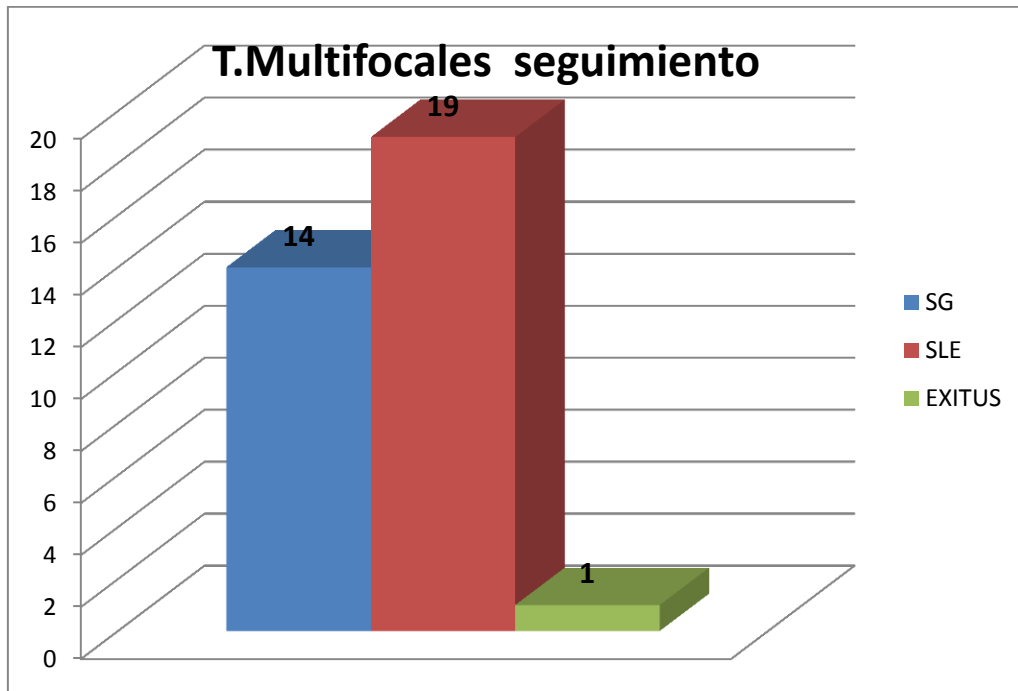
*Figura 79: Supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y exitus en pacientes que requirieron más de un tratamiento con I-131.*

Si tenemos en cuenta la clasificación de riesgo seguida para este estudio (según las directrices de la ETA y el Consenso Europeo de 2006) y consideramos como no éxito de la radioablación la necesidad de un segundo tratamiento con I-131, nos encontramos los siguientes hallazgos:

**Grupo de bajo riesgo** (tumores 1-4 cm, N0M0 ó multifocales)

En este grupo precisaron una nueva dosis de radioyodo 16 pacientes (18,8%) de un total de 85 pacientes, por persistencia de enfermedad /restos durante el seguimiento.



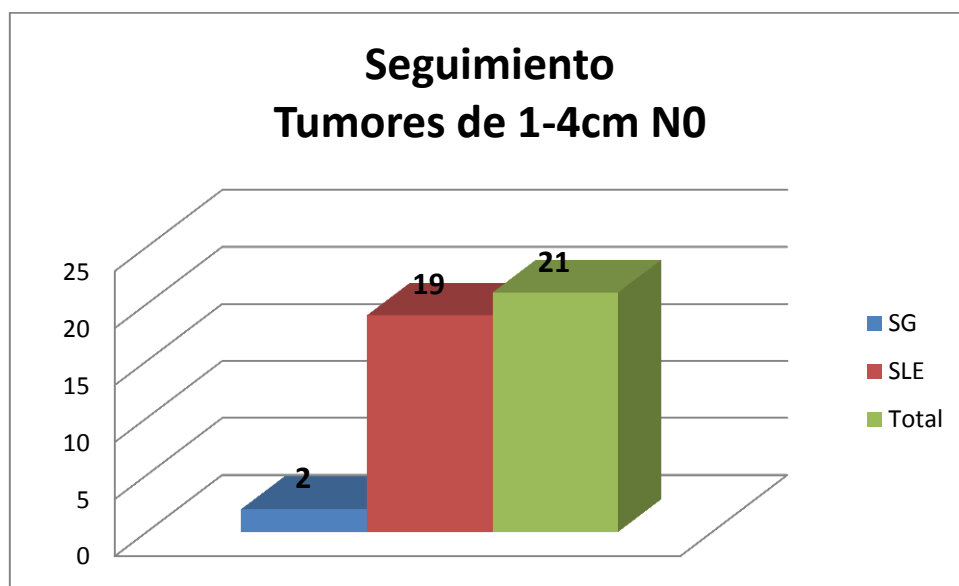


*Figura 80: Supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y exitus en pacientes con T. Multifocal que requirieron más de un tratamiento con I-131.*

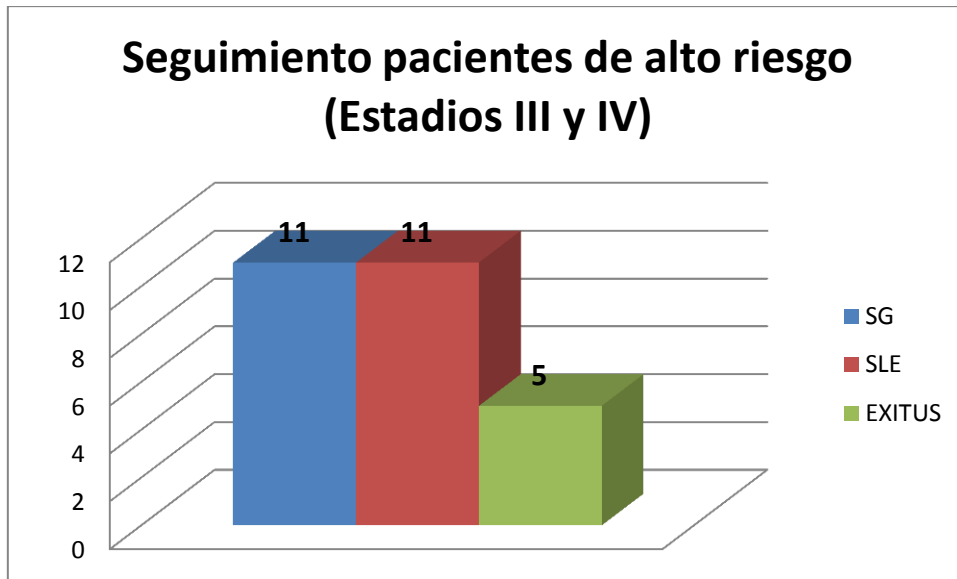
Al analizar los pacientes de nuestra serie que presentaban un tumor multifocal sin valorar otras características durante el seguimiento hemos encontrado (Fig. 80):

- 14 (41.1%) pacientes están vivos aunque sin criterios de libre enfermedad por lo que hablamos de supervivencia global (SG)
- 19 (55.8%) pacientes presentan criterios de curación / supervivencia libre de enfermedad (SLE).
- 1 (2.9%) paciente ha fallecido (Exitus )

En el grupo de pacientes con tumor de un tamaño  $>1\text{cm}$ , pero no superior a  $4\text{ cm}$ , sin metástasis ganglionares: (T 1-4 cm N0) de bajo riesgo, donde el tratamiento con I-131 no está claramente consensuado. Durante el seguimiento de los mismos, nos encontramos que de un total de 52 pacientes, hay 2 (9,5%) que no tienen criterios de curación (SG), mientras que los 19 restantes (90,5%), presentan criterios de curación (SLE) (Fig. 81)



*Figura 81: Supervivencia global (SG), y Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes de bajo riesgo según consenso Europeo de 2006 que requirieron más de un tratamiento con I-131*



*Figura 82: Supervivencia global (SG), Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y Exitus, en pacientes de Alto Riesgo según consenso Europeo de 2006, que requirieron más de un tratamiento con I-131*

En el grupo de alto riesgo que en la muestra revisada estaba compuesto por 59 personas nos hemos encontrado durante el periodo de seguimiento:

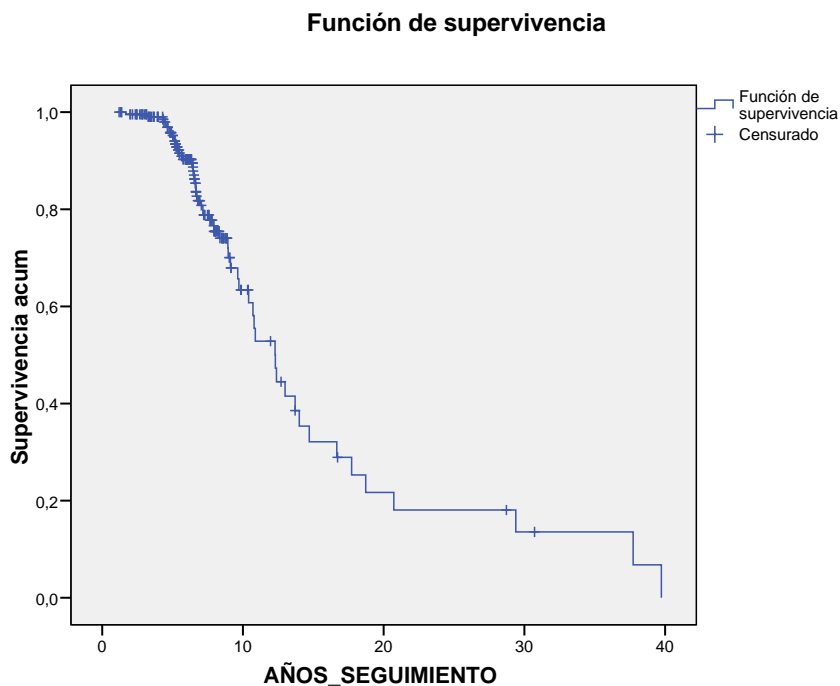
- 5 pacientes fallecidos (exitus) lo que supone un 18,5% de este grupo.
- 11 (40,7%) pacientes con criterios de curación (SLE)
- 11 (40,7%) pacientes sin criterios de curación (SG).

### 5.10.2. *Curvas de supervivencia*

En términos generales, las curvas de supervivencia obtenidas mediante el método de Kaplan-Meier, desde el diagnóstico anatomopatológico tras la tiroidectomía hasta Septiembre de 2015, son las siguientes:

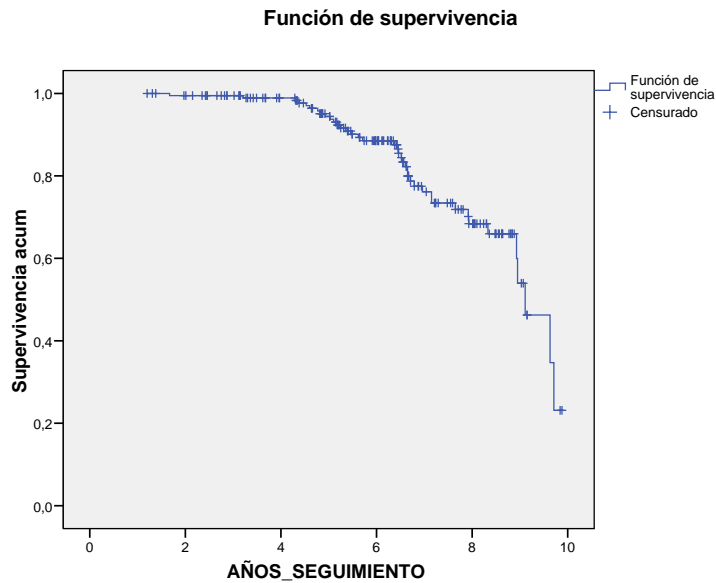
## 5.Resultados

El tiempo medio de supervivencia, es decir, el tiempo durante el cual los sujetos no han presentado una recaída, es de 15,7 años con un intervalo de confianza del 95% (12,8 a 18,6) años. Por lo tanto, a partir de los 15,7 años es más probable que los pacientes sufran una recaída, siendo este porcentaje en nuestra serie del 26,8%.



*Figura 83: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada.*

Si tenemos en cuenta un periodo de seguimiento igual o menor a 5 años, nos encontramos un menor número de recaídas ( $n= 13$ ), lo que supondría un 18,6% del total, quedando un 81,4% libres de enfermedad.



*Figura 84: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada para un seguimiento de 10 años*

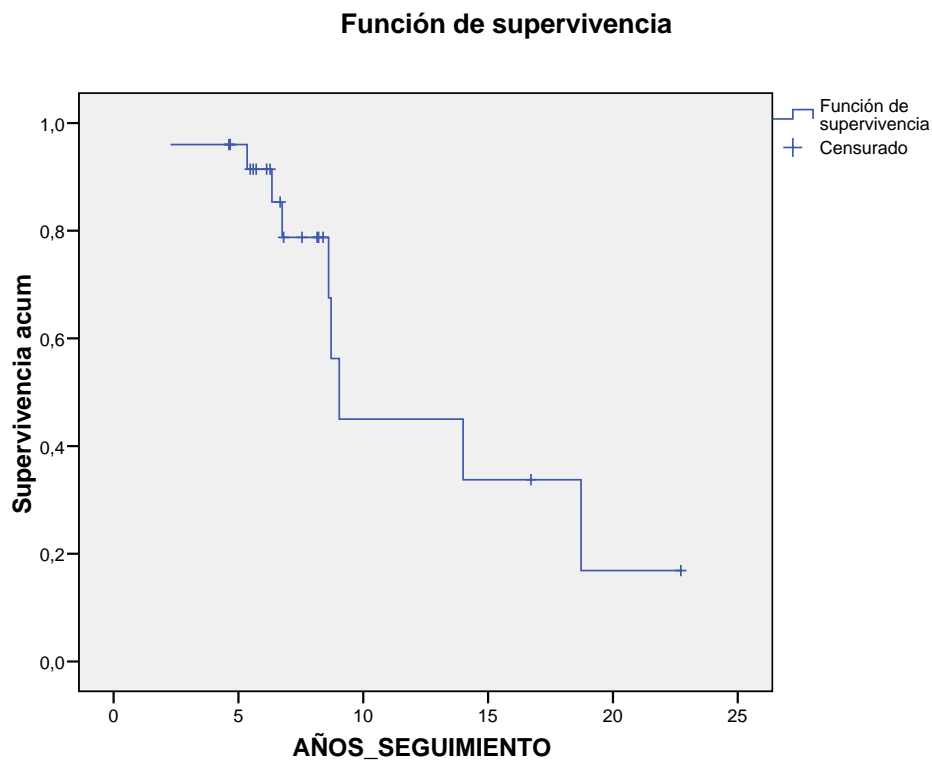
Es decir, como podemos valorar en la Fig.84, por término medio, 4,75 años es el tiempo que un paciente de nuestra serie está libre de enfermedad. Es decir, con un intervalo de confianza del 95 % establecemos que entre 4,5 y 4,9 años por término medio es cuando se puede producir una recaída.

Si ampliamos el periodo de seguimiento a 10 años, nos encontramos que 54 pacientes (21,6%) presentan recaídas y 196 pacientes (78,4%) están libres de enfermedad durante un periodo medio de 8,3 años (con un intervalo de confianza del 95 % establecemos el tiempo medio de recaída entre 8,03 y 8,6 años. Es decir, a partir de los 10 años el 64,7% de los pacientes han tenido una recaída.

## 5.Resultados

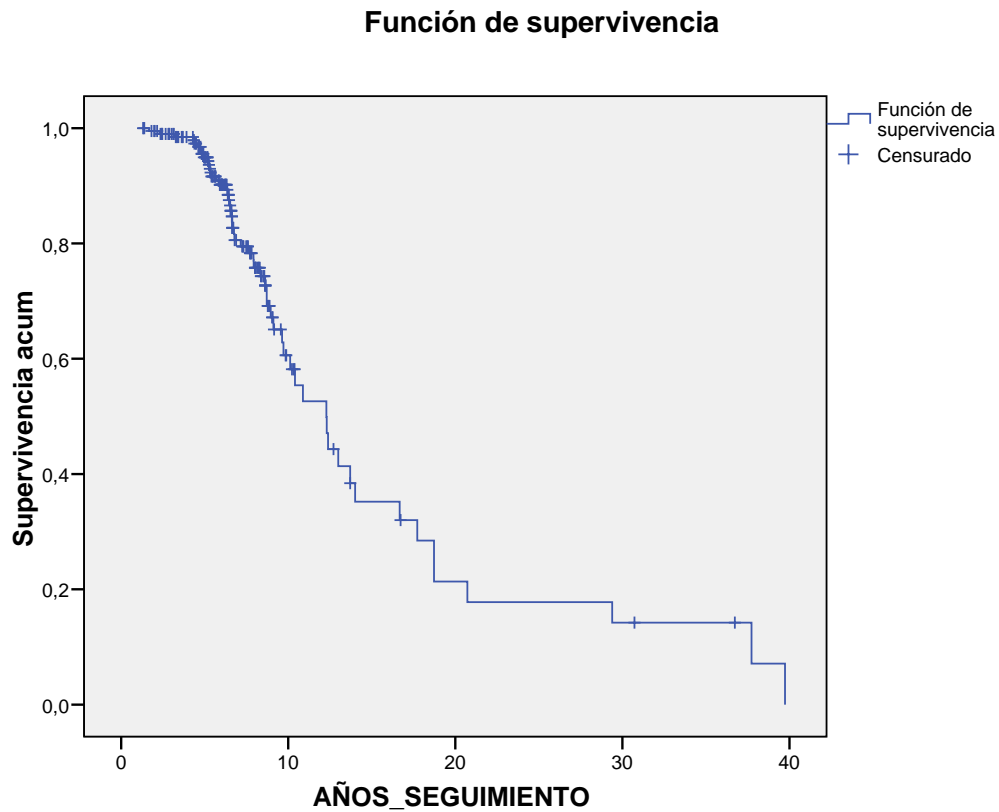
Si revisamos la supervivencia de la población estudiada en función del género nos encontramos:

Los varones de la muestra estudiada (Fig. 85) presentaron 59 de ellos (73,8%) un período libre de enfermedad medio de 14,3 años tras el primer tratamiento con radioyodo, con intervalo de confianza del 95% establecemos un periodo libre de enfermedad entre 10,3 hasta los 18,3 años.



*Figura 85: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones para un seguimiento de 25 años*

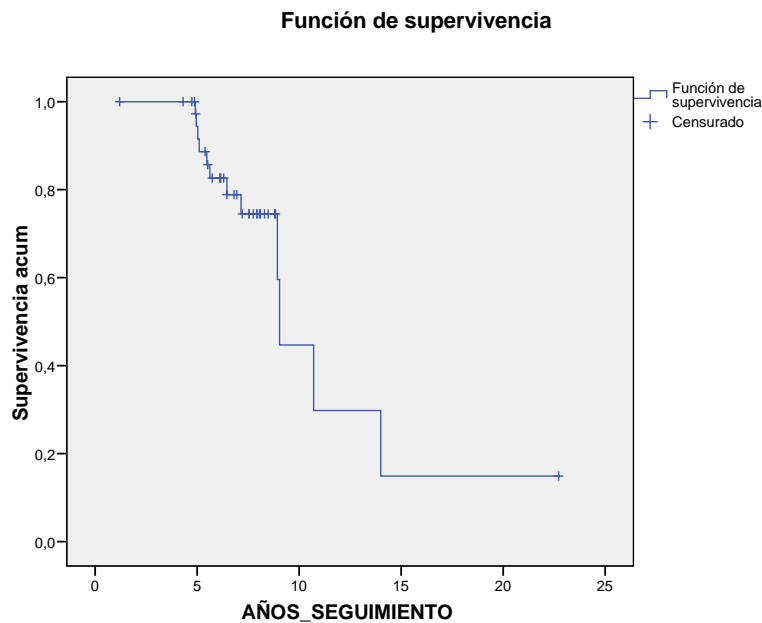
Si revisamos la media de supervivencia o tiempo libre de enfermedad en la población de mujeres de la muestra (Fig. 86) nos encontramos 55 (27%) que presentaron recaída mientras que 149 (73%) permanecieron libres de enfermedad durante un periodo medio de 15,7 años (12,4 -19)



*Figura 86: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres para un seguimiento de 40 años*

Con respecto a los varones de la muestra con una edad superior o igual a 45 años, hemos observado, que de un total de 40 pacientes, 12 de ellos (40%)

presentaron una recaída en un tiempo medio de 11 años. Por lo tanto, tenemos un 70% de los varones de la muestra estudiada que sobrevivían libres de enfermedad en un intervalo medio de 7,6 y 14,7 años con un intervalo de confianza del 95 %.(Fig. 87)

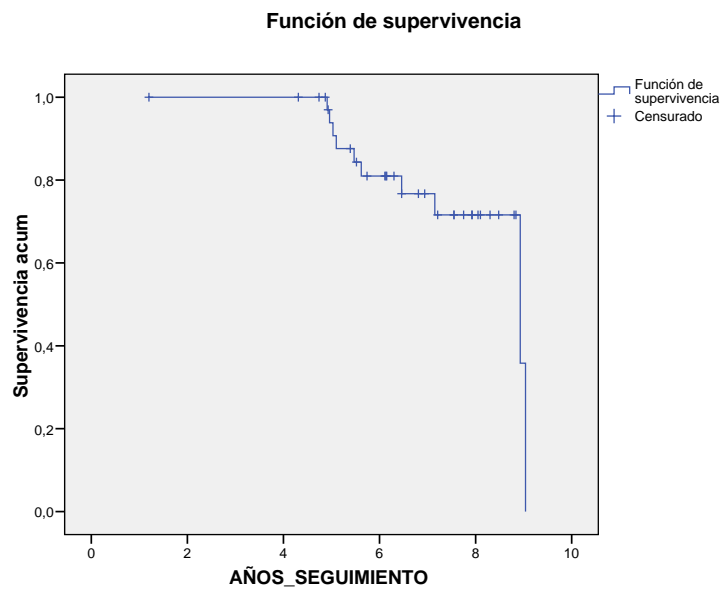


*Figura 87: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones con una edad superior igual a 45 años para un seguimiento de 25 años*

Si tenemos en cuenta un seguimiento de 10 años en los varones con edad  $\geq 45$  años, obtenemos que el tiempo medio en que los sujetos no han presentado una recaída es de 8,9 años, con un intervalo medio comprendido entre 7,4 y 8,6 años. (Fig. 88)

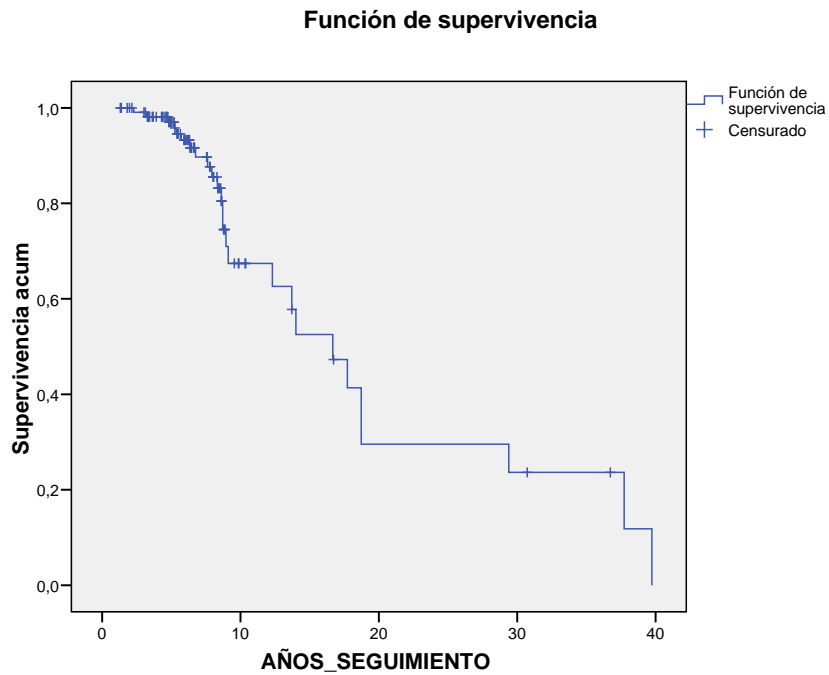


## 5.Resultados



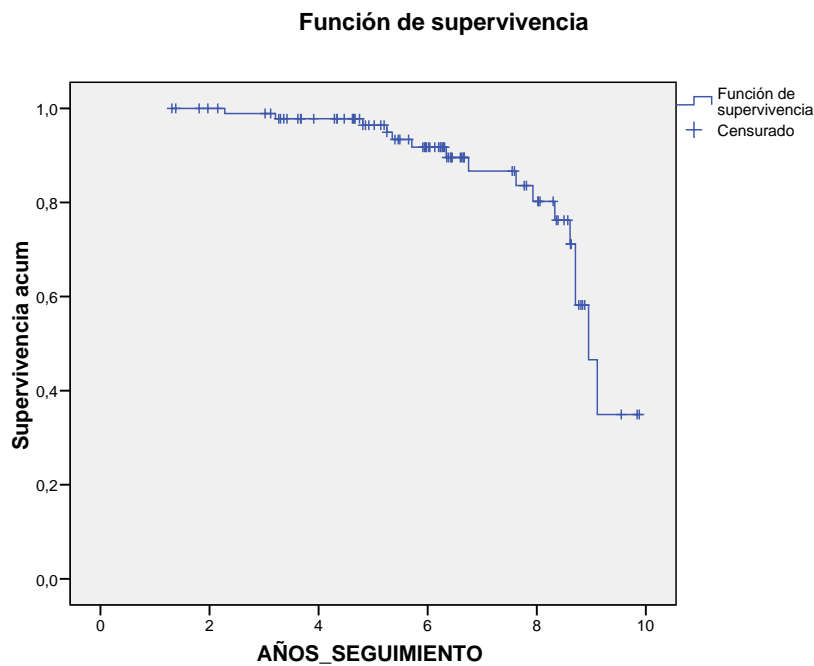
*Figura 88: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones con una edad superior igual a 45 años para un seguimiento de 10 años*

En el grupo de mujeres con edades superiores a 45 años, el tiempo medio de supervivencia sin recaída es de 19,4 años, con un intervalo medio comprendido entre los 14,5 hasta 24,3 años. (Fig. 89)



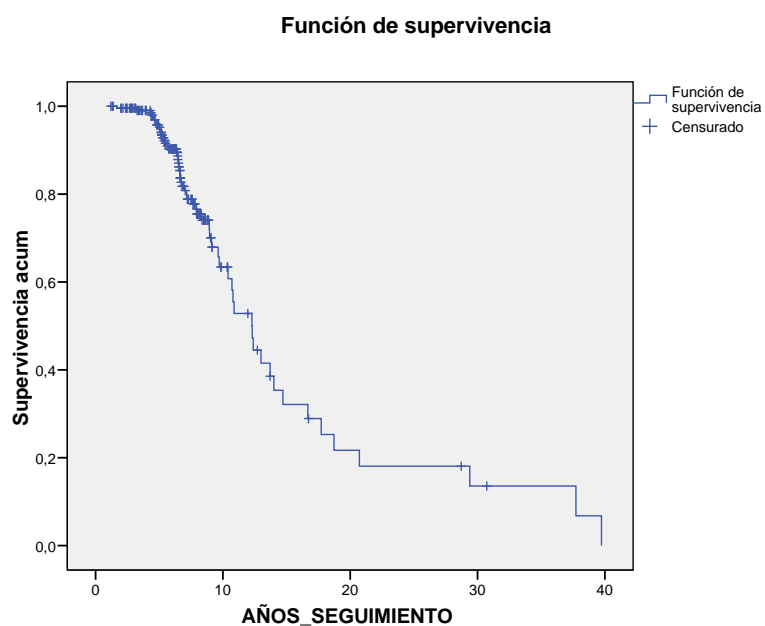
*Figura 89: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres con una edad superior o igual a 45 años para un seguimiento de 40 años*

Si en este grupo sólo tenemos en cuenta un período de seguimiento de 10 años, nos encontramos que, de un total de 97 pacientes que cumplen estas características, hay 81 (83,5%), que no presentaron recaída en un tiempo medio de 8,6 años, con un intervalo medio comprendido entre los 8,2 a 9,1 años. (Fig. 90)



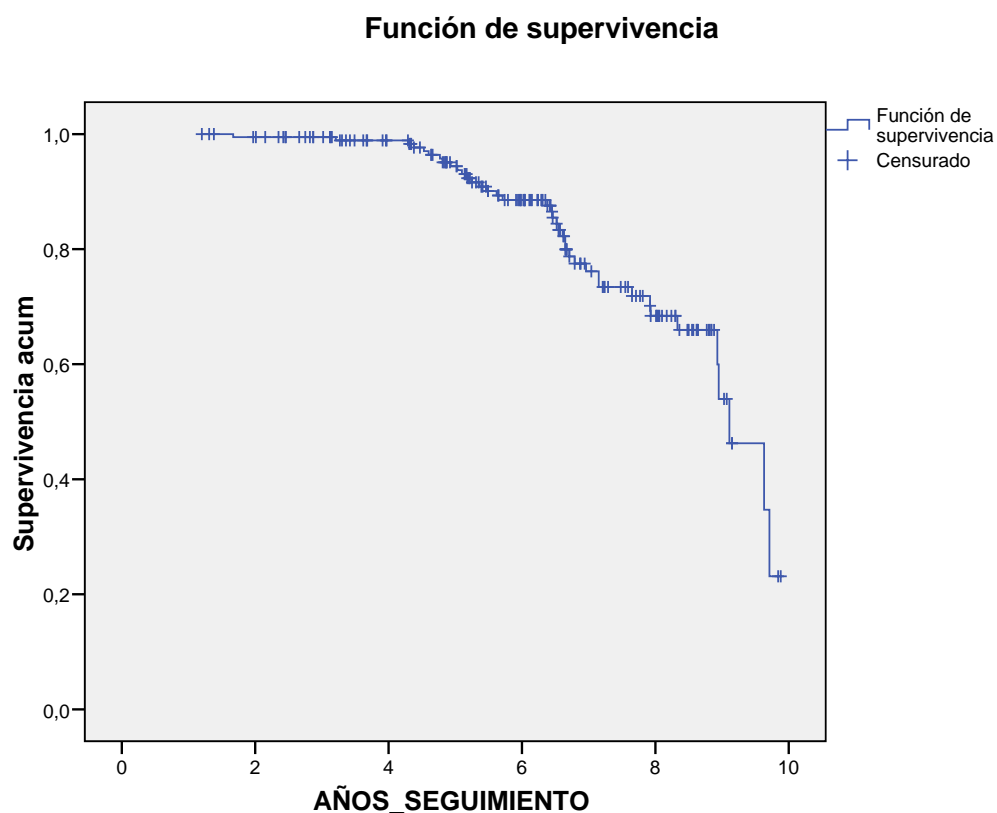
*Figura 90: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres con una edad superior o igual a 45 años para un seguimiento de 10 años*

Según el tipo histológico, nos hemos encontrado que el tiempo medio para presentar una recurrencia en los pacientes diagnosticados de Ca.Papilar fue de 15,6 años. Por lo que, la mayoría de los pacientes estudiados con este tipo histológico 163 ( 74% ) de la muestra de 220 pacientes, no presentaban su primera recaída antes de este tiempo, con un intervalo medio comprendido entre los 12,3 y 18,9 años. (Fig. 91)



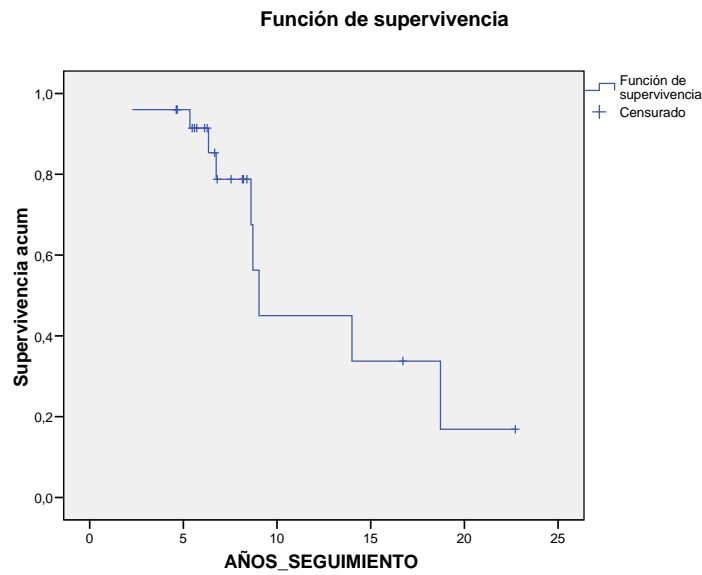
*Figura 91: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca.papilar para un seguimiento de 40 años*

Cuando el seguimiento se limita a 10 años, observamos que el tiempo medio para presentar una recaída en aquellos pacientes diagnosticados de Ca.papilar es de 8,4 años, por lo que 155 (79,9%) pacientes de los 194 de la muestra no presentarán una recaída antes de un período comprendido entre 8,1 -8,8 años. (Fig. 92)



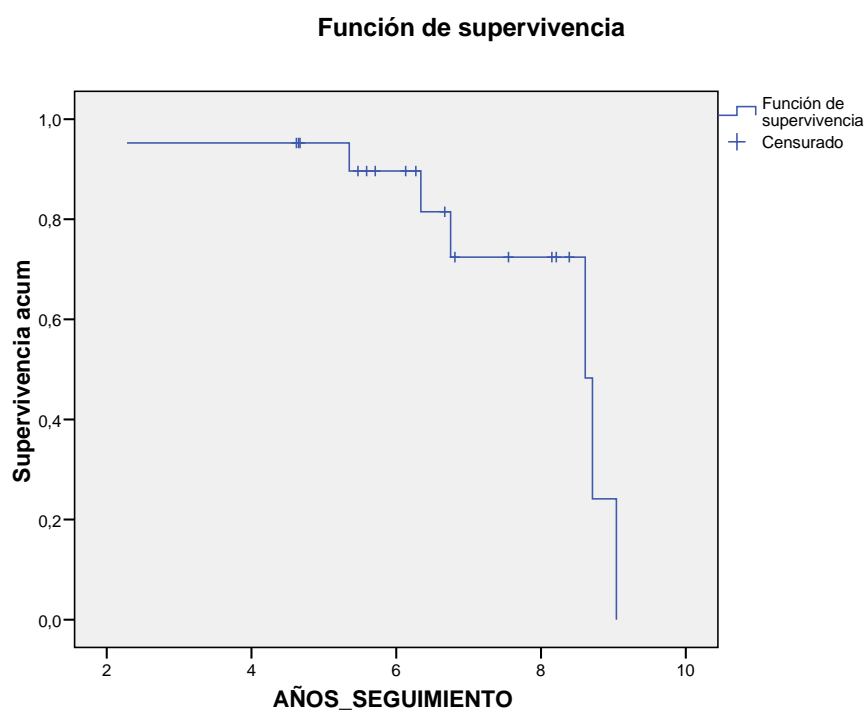
*Figura 92: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca.papilar para un seguimiento de 10 años.*

Sin embargo, entre los pacientes diagnosticados de Ca. Folicular de tiroides, 16 de ellos (64%), presentaron una recaída en un tiempo medio de 12,7 años (intervalo medio comprendido de 8,9 a 16 años). (Fig. 93)



*Figura 93: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca .Folicular de tiroides para un seguimiento de 24 años.*

Si limitamos el tiempo medio de seguimiento a 10 años, nos encontramos que hasta un 66,7% de los pacientes (n= 14) con Ca. Folicular presentaron una recaída en un tiempo medio de 7,9 años con un intervalo que oscila entre los 7,03 y los 8,7 años, siendo, por lo tanto, más precoz que en caso de los tumores papilares. (Fig. 94)



*Figura 94: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca. Folicular de tiroides para un seguimiento de 10 años.*

## 6. DISCUSIÓN





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

La incidencia del cáncer de tiroides como ya se ha descrito está aumentando en los últimos años<sup>27</sup>, sin que la mortalidad haya variado lo cual hace pensar que la mayoría de los tumores diagnosticados tienen un impacto limitado ya que el 80% de los tumores tiene un pronóstico excelente con una supervivencia causa específica que supera el 95% a los 20 años, como hemos podido corroborar en nuestra serie.

El tratamiento adecuado para los carcinomas de bajo riesgo es objeto de discusión. No hay evidencia científica grado uno o dos que aclare posiciones debido a la ausencia de estudios prospectivos randomizados. Por ello, las guías se basan en estudios retrospectivos y paneles de expertos.

El tratamiento del CDT busca reseca completamente la lesión y sus posibles metástasis regionales, preservando las estructuras funcionales, estadificar adecuadamente la lesión, y permitir el empleo de terapia con yodo radiactivo.

#### **El tratamiento de tejido tiroideo residual**

- La justificación para el tratamiento de tejido tiroideo residual con I-131 es destruir cualquier tejido tiroideo normal de remanente que queda después de la tiroidectomía total lo que llamamos ablación del remanente que tiene varios objetivos:

- Destruir la enfermedad subclínica, es decir los focos microscópicos de la enfermedad que quedan después de la cirugía (terapia adyuvante)

- Minimizar el riesgo de desarrollo “de Novo” de cánceres papilares de tiroides en pacientes de riesgo (por ejemplo, historia de irradiación de cabeza cuello, síndromes de predisposición genética)
- mejorar la especificidad de las mediciones de Tg en suero como marcador tumoral
- aumentar la especificidad de la exploración RCT I-131 para la detección de enfermedad recurrente o metastásica mediante la eliminación de la captación por el tejido normal residual

### **Eficacia**

La evidencia de estudios retrospectivos <sup>201</sup> y meta-análisis <sup>202</sup> han sugerido que la ablación con I-131 se asocia con una reducción en el riesgo a 10 años de recurrencia de un 50 por ciento, una disminución en las tasas de mortalidad<sup>203,204</sup> y un 3 por ciento menos de riesgo de metástasis. Sin embargo, el beneficio en la disminución de las tasas de mortalidad sólo se observó entre los pacientes cuyos tumores primarios eran al menos 1 a 1,5 cm de diámetro, tumores multicéntricos, con metástasis en los ganglios linfáticos cervicales, o que tenían la invasión de tejidos blandos al momento del diagnóstico.

En nuestra serie nos hemos encontrado 195 pacientes con tumores mayores de 1 cm, lo que supone un 73,5% del total, 65 (28,3%) pacientes con tumores multicéntricos (2 focos o más) y 72 pacientes con afectación ganglionar de inicio (27,16%). De los pacientes de nuestra serie con tumores

tiroideos multicéntricos que han recibido tras tiroidectomía total tratamiento ablativo con I-131, un 14% de ellos no presentaban criterios de libre enfermedad al finalizar este estudio. Además, nos hemos encontrado un 9.5% de pacientes de bajo riesgo (T entre 1-4 cm, N0, M0), tratados igualmente con terapia ablativa, sin criterios de libre enfermedad en el periodo de seguimiento.

Pero sin embargo hay estudios que no han observado beneficios tras la administración del radioyodo. En la Clínica Mayo,<sup>205</sup> no hubo diferencias en las tasas de mortalidad o la recurrencia en las décadas en que rara vez se administró I-131 (1940-1969) en relación con las décadas (1980-1999), cuando la mitad de los pacientes recibieron I-131. Además, las revisiones sistemáticas actualizadas y meta-análisis de la eficacia de la ablación con radioyodo en pacientes de bajo riesgo no encontraron un beneficio con respecto a cualquier tasa de recurrencia global o la mortalidad específica de la enfermedad. Lo que sí se evidenció, fue una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de metástasis a distancia. Sin embargo, una limitación importante de los meta-análisis es la falta de una definición coherente de "bajo riesgo" entre los estudios individuales.

Nosotros, tampoco podemos establecer un claro beneficio en la tasa de recurrencia global o la mortalidad específica de la enfermedad, pero sí en el seguimiento de la misma y la detección precoz de la recurrencia / persistencia de enfermedad.

En términos generales, siempre que hablemos de ablación nos referimos a la primera administración de radioyodo a un paciente tiroidectomizado por CDT. Normalmente esta dosis es administrada entre las 4-6 semanas tras la tiroidectomía total o tras la última cirugía si ésta se realizó en dos tiempos.

Debido a que casi todos los pacientes tienen restos tiroideos o metástasis, en esta serie se ha tratado de demostrar que, en lugar de realizar rastreo pretratamiento con I-131 previo estímulo con TSH (ya sea endógena o mediante TSHrh) a todos los pacientes, y tratar sólo aquellos que presenten restos visibles en gammagrafía, es posible omitir la exploración de diagnóstico pre-tratamiento y administrar dosis terapéuticas empíricas de I-131 con el objetivo de eliminar los restos y obtener únicamente un rastreo post-tratamiento, que por otra parte, es el que más sensibilidad ha demostrado en otros estudios<sup>206</sup>. Ningún estudio ha demostrado resultados superiores siguiendo uno u otro enfoque.

La desventaja de la omisión de la exploración de diagnóstico (rastreo pretratamiento) es que los pacientes con metástasis pueden ser infra tratados por una estrategia que da a todos los pacientes la misma dosis inicial de radioyodo. No obstante, esta posibilidad es cada vez más baja en nuestro medio, ya que la mayoría de los pacientes diagnosticados en la actualidad, se encuentran en estadios iniciales de la enfermedad, (probablemente secundario a la mejora y disponibilidad de las técnicas de diagnóstico por imagen). Además, hay algunos pacientes cuya tiroidectomía es tan completa, que no se observa

absorción en la exploración de diagnóstico (cuello blanco) y que, por lo tanto, no se beneficiarían de la terapia con yodo radiactivo, Aunque esto último, es bastante infrecuente en nuestro medio, donde los pacientes proceden de distintos hospitales y equipos quirúrgicos , como lo demuestra el dato obtenido en nuestra revisión, donde sólo hemos encontrado un 3.8 % de pacientes con RCT postratamiento negativo. Por otro lado, hay autores que describen que una captación excesivamente alta en lecho tiroideo observada en RCT pretratamiento, sugiere una inadecuada tiroidectomía total, por lo que en estos casos, debería realizarse ecografía tiroidea y si se evidencia un resto abundante o conglomerado adenopático no descubierto previamente, se solicite la reintervención quirúrgica de los mismos para poder eliminar la mayor parte de tejido tiroideo macroscópico.

En un estudio de 355 exploraciones, los autores<sup>208</sup> concluyeron que el 53 por ciento de los pacientes tenían hallazgos en la exploración de tratamiento previo que podría haber modificado la estrategia a seguir posteriormente. La omisión de la exploración de diagnóstico pre-tratamiento puede ser razonable para los pacientes con un riesgo muy bajo de metástasis en los que el objetivo es la ablación de restos. Las directrices de la American Thyroid Association 2009 (ATA)<sup>22</sup> y más recientemente en la guía ATA 2015<sup>207</sup>, recomiendan realizar exploración de diagnóstico pretratamiento si preveemos que los resultados de la misma, nos cambiarían la decisión de tratar con yodo radiactivo o la actividad a administrar<sup>208</sup>.

Por lo tanto, el valor del RCT pre ablación de restos tiroideos antes de la administración de una dosis empírica fija de I-131 para eliminar el remanente tras la cirugía es controvertido como ya dicen otros autores.<sup>209</sup>No obstante, en caso de realizarlo debe hacerse con dosis bajas de I-131 en el rango de 1 a 2 mCi (37-74 MBq) para minimizar el posible fenómeno de “stunning” o aturdimiento tiroideo. A pesar de todo, el fenómeno de aturdimiento puede ser producido por la administración de cualquier actividad mayor de 10 MBq (0,27 mCi). Esto, representa un gran inconveniente, ya que tan baja dosis disminuye la sensibilidad del rastreo de cuerpo completo y por lo tanto, pierde utilidad. Por este motivo, la única forma de evitar el fenómeno de aturdimiento, según estos autores,<sup>209</sup>es evitar cualquier exposición al radioyodo previa al tratamiento. De cualquier forma, si seguimos las directrices del grupo de Van Nostrand y realizamos RCT pre ablación, debemos cambiar la estrategia terapéutica en aquellos casos donde el remanente tiroideo sea muy grande, enviando estos pacientes a re operar. No obstante, en no pocas ocasiones cuando esto sucede, es porque la glándula tiroidea estaba muy aumentada de tamaño, se adhería a otros planos, o se ha realizado una cirugía en dos tiempos. En nuestra serie, se ha realizado hasta un 21.3% de cirugías en dos tiempos a los pacientes remitidos para tratamiento ablativo. En estos casos donde el remanente tiroideo es muy grande, volver a enviar al paciente a reintervenir suele ser bastante difícil, (por la cirugía en sí), y porque los pacientes suelen mostrar rechazo a ser intervenidos después de una cirugía no

exenta de riesgos. Por lo tanto, una opción más práctica a nuestro criterio es la que ofrece el grupo de Schlumberger y Pacini,<sup>209</sup> que consiste en aplicar dosis altas de I-131 ( 100 mCi ) con administración de corticoides para prevenir el edema de cuello sabiendo que probablemente estos pacientes requieran de otra dosis adicional de I-131.

Una cuestión práctica a tener en cuenta al considerar la utilidad de la exploración de diagnóstico postquirúrgico previa a la ablación de restos, es que incrementaría ligeramente el tiempo que permanece el paciente en hipotiroidismo, (más de 4 semanas), ya que la preparación para su óptima realización conlleva:

- supresión de hormona tiroidea durante 4 semanas y dieta baja en yodo 15 días,

- Tras obtener el resultado del RCT pretratamiento, si éste muestra restos en lecho, deberíamos solicitar una dosis de radioyodo con intención ablativa y tener disponibilidad de la habitación de tratamientos metabólicos. Esto último, puede suponer una demora de 1 semana más, por lo menos, manteniendo al paciente en situación de hipotiroidismo, o, si no existiera disponibilidad de la misma, tendríamos que posponer el tratamiento ablativo reanudando la ingesta de hormona tiroidea sustitutiva hasta que hubiese disponibilidad de la misma. Si por motivos de no tolerancia a la situación de hipotiroidismo se decide realizar previo estímulo con TSHrh, esto supondría un considerable gasto farmacológico ya que habría que administrarlo en dos



ocasiones previo al RCT pretratamiento, y previo al tratamiento ablativo con radioyodo, puesto que el estímulo de TSH es puntual, y no prolongado en el tiempo, como sucede cuando suspendemos la levotiroxina.

En nuestra serie, al igual que otros autores<sup>209</sup>, sólo realizamos RCT pretratamiento con fines diagnósticos a 21 pacientes, en los cuales teníamos dudas de la extensión de la cirugía, o de la posible existencia de metástasis locoregionales o a distancia, siempre en hipotiroidismo ( $T_4$  off) y previa realización de 2 semanas de dieta baja en yodo. Sólo en 4 casos (21%) hubo diferencias entre los hallazgos del RCT pretratamiento y el posttratamiento. Además, en uno de ellos (4,7%) se observó menor captación en el RCT posttratamiento lo que puede ser justificado por un fenómeno de “stunning” o aturdimiento tiroideo, ya descrito anteriormente por otros autores<sup>210</sup> con discrepancias en la explicación del mismo.

Los otros 3 casos restantes (14,2%) presentaron un incremento significativo de la sensibilidad observándose mayor número de lesiones en el RCT postratamiento, que en el RCT pretratamiento, como confirman los estudios de otros autores<sup>209</sup>.

Cuando se utiliza la TSH rh para la ablación de restos, el protocolo estándar, sólo permite obtener un RCT post-tratamiento a las 72 h de la administración IM de la última dosis de TSHrh y determinación simultánea de TSH, Tg, AcTg, ese mismo día.

La realización de SPECT/TAC I-131 (tomografía computarizada de

emisión de fotón único) presenta una mayor sensibilidad que la imagen planar tradicional.<sup>211</sup> Como ejemplo, en un estudio de 81 lesiones no concluyentes en las imágenes planares, la localización o la caracterización de las lesiones se logró en un 83 a 85 por ciento de las imágenes SPECT/ TAC con I-131. En otro estudio, el empleo de SPECT /TAC en la adquisición de las imágenes postratamiento ablativo con I-131, alteró significativamente la evaluación inicial de riesgos, con un impacto resultante sobre el manejo clínico inicial. Aunque nosotros disponíamos de gammacámara híbrida para poder realizar SPECT-TAC, no consideramos realizarla de forma rutinaria en los rastreos de control postratamiento salvo, en casos de dudas, ya que en la mayoría de los casos, estábamos tratando restos tiroideos normales.

Entre el 75 y el 100 por cien de los pacientes con cáncer de tiroides tienen captación de I-131 en el lecho tiroideo después de la tiroidectomía.<sup>212</sup> En nuestra serie, de 284 pacientes tratados por primera vez para ablación de restos tiroideos sólo hemos encontrado ausencia de los mismos en 11 pacientes, lo que representa un 3,8% de la muestra. Es decir, nos hemos encontrado hallazgos (tejido tiroideo residual normalmente) en un 96,2 % de los pacientes a los que hemos administrado una dosis de tratamiento ablativo sin RCT previo diagnóstico. De los 11 pacientes con RCT postratamiento en blanco, hubo uno de ellos, que a pesar de tener un RCT postratamiento negativo con I-131, presentaba un conglomerado adenopático por otra técnica de imagen (TAC), y progresión en su evolución. La no captación de I-131 en

este caso, puede ser explicada por desdiferenciación de las células tiroideas metastásicas. En estos casos, no debería administrarse otra dosis de I-131, y se debería completar el estudio, tal y como se hizo ,con otras técnicas de diagnóstico por imagen (ecografía, TAC, RM, PET-TAC) para buscar restos /adenopatías no captadores de yodo pero subsidiarias de rescate quirúrgico para de esta forma completar el tratamiento y llegar al objetivo de curación.

Otros 3 rastreos postratamiento ablativo negativos, presentaban tumores con componente oncocítico, que normalmente no presenta captación con I-131. No obstante, el tratamiento de estos tumores, está justificado sobre todo al principio, porque las células tiroideas adyacentes normales que sí captan I-131, pueden actuar eliminando por continuidad a éstas.

En otros dos casos de RCT negativo o “en blanco” tras tratamiento ablativo, la ausencia de restos tiroideos podría estar justificada porque la intervención fue realizada por un cirujano experto, sin poder descartar completamente otra causa (exceso de ingesta de yodo, bloqueo faramcológico...).

Solamente realizamos RCT previo al tratamiento a 21 pacientes en los supuestos descritos con anterioridad (dudas de la extensión del tumor, equipo quirúrgico desconocido...).En este grupo, sólo observamos un caso de aturdimiento tiroideo, lo que supondría un 4.7% de la muestra(hubo menor captación en el RCT postablación que en el previo realizado con intención diagnóstica).En el resto de pacientes, hubo una adecuada correlación entre los

hallazgos del RCT previo al tratamiento con baja dosis y los hallazgos del RCT postablación a dosis mayores.

No obstante, hemos encontrado 3 pacientes, en los que el RCT postablación aportaba más información sobre la extensión del tumor, modificando así, la estadificación inicial. Por último, hemos encontrado un paciente que mostraba un RCT postablación con I-131 que, pese a ser concordante, confirmaba la existencia de lesiones que se intuían en el previo.

En cuanto a la relación entre los valores de tiroglobulina y el rastreo corporal total postratamiento con radioyodo nos encontramos, que del total de pacientes con Tg indetectables inferiores a 1ng/ml y AcTg indetectables, sólo 11, presentaban un RCT en blanco, mientras que en 88 (88%) de ellas con AcTg indetectables y Tg indetectables, el RCT presentaba hallazgos. Esto último, es algo que puede complicar el seguimiento de los pacientes a largo plazo, ya que, aunque la Tg no esté elevada, presentan restos que en cualquier momento en el seguimiento pueden aumentar haciéndonos dudar de si son restos tiroideos normales o no.

Algunos autores,<sup>213</sup> han demostrado que niveles bajos de Tg sérica estimulada bien con TSH endógena o exógena en el primer control después de la ablación del remanente tiroideo con radioyodo con un nivel de corte o “cut off” de <5,4 ng/ml, es decir, significativamente bajo, podría ser un indicador de buen pronóstico, aunque, por desgracia, no puede distinguir a aquellos

pacientes que llegarán a estar libres de enfermedad sin ningún otro tratamiento, de los que precisarán más tratamientos ya sea con radioyodo o cirugía .

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la tiroglobulina es la pro hormona dela tiroxina ( $T_4$ ) y de la triyodotironina ( $T_3$ ) y sólo es sintetizada por la célula folicular tiroidea, por lo que su detección en biopsia, ofrece una especificidad acerca del origen del tejido. Además, su determinación en suero mediante métodos de inmunoanálisis nos da información sobre la presencia o ausencia de enfermedad residual, recurrente o metastásica. Normalmente, la Tg es medida por un método inmunométrico, no obstante, pese a los esfuerzos por la estandarización de los métodos de determinación en suero los valores de Tg difieren cuando son obtenidos en diferentes laboratorios por diferentes métodos. Incluso empleando el mismo método, en ocasiones se ha descrito variabilidad en las mediciones,<sup>214</sup> que puede afectar a las determinaciones seriadas que son requeridas para un seguimiento adecuado de todo paciente intervenido de cáncer de tiroides. No obstante, estas variaciones siempre serán menores que las que se producen por usar métodos de determinación diferentes. Desde el desarrollo del material de referencia CRM-457, la adopción de este estándar por la mayoría de los fabricantes de inmunoanálisis de Tg ha reducido ostensiblemente, pero no eliminado, la variabilidad entre métodos. Inmunoanálisis estandarizados frente al CRM-457 pueden diferir en el resultado producido para una misma muestra en hasta 4 veces su valor. Estas diferencias entre métodos se atribuyen a diferentes especificidades de los

anticuerpos de medida usados por los distintos fabricantes, así como a diferencias en la matriz usada para diluir los estándares y los sueros de los pacientes. También dicha variabilidad suele estar producida por variaciones en los AcTg usados, por los diferentes procesos de yodación de tiroglobulina la tiroglobulina producida por las células tiroideas cancerígenas puede incluso ser más heterogénea por alteración en la glicosilación enzimática y iodización que produce diferencias en su conformación que hacen que no sea reconocida por los métodos estándar de inmunoanálisis.

La diferente especificidad de los métodos de determinación hace que los resultados de Tg producidos por diferentes análisis no sean intercambiables, por lo que, los puntos de corte establecidos en las guías clínicas para el seguimiento del CDT (detectabilidad bajo terapia supresiva o 2, 5 y 10 ng/ml con estimulación con TSH) no deben considerarse como cifras absolutas sino como algo orientativo. Por ello es de gran importancia, para decidir el estatus clínico del paciente, la tendencia de la concentración de la Tg a lo largo del tiempo. La evolución de la concentración tiene especial trascendencia cuando los valores de concentración de Tg son bajos, o en los casos de pacientes con Tg sérica positiva y pruebas de imagen negativas. Esto es también así, en los pacientes que, por su bajo riesgo, no han sufrido radioablación, en los que la detectabilidad de Tg en suero no es criterio suficiente para indicar una recidiva de la enfermedad y tiene mayor valor pronóstico la tendencia de la concentración de Tg a lo largo de los sucesivos controles.

En el contexto de CDT, la concentración de Tg sérica refleja masa tiroidea (tumor o remanente normal), lesión tiroidea (cirugía o PAAF) y estimulación del receptor de TSH endógena o con TSHrh.

Debido a que la TSH es el principal regulador de la concentración de Tg sérica, es difícil interpretar los valores de Tg sin conocer el nivel de TSH del paciente. Aunque no hay un rango normal de referencia para Tg para los pacientes con CDT tratados, la relación normal entre la masa tiroidea y la Tg sérica provee un punto de referencia importante. Concretamente un gramo de tejido tiroideo normal libera aproximadamente 1 mcg /L (ng/ml) de Tg en la circulación cuando la TSH sérica es normal y aproximadamente 0,5micgr/ L (ng/ml) cuando se la suprime por debajo de 0,1 mUI/L.

Habitualmente se produce un aumento de >5 veces en la Tg sérica bajo supresión con T<sub>4</sub> que tras el estímulo con TSH endógena .Estudios comparativos muestran que las respuestas de la Tg estimulada con TSHrh son aproximadamente la mitad que las observadas con TSH endógena (es decir suspendiendo ingesta de hormona tiroidea.)<sup>215,216</sup>

Además, los tumores pobremente diferenciados, presentan una respuesta disminuida (<3 veces) de la Tg sérica al estímulo con TSH.

Los AcTg son detectados hasta en un 10% de la población general y en un 20 % de los pacientes con cáncer de tiroides que coincide con los hallazgos de nuestra serie donde 62 de los 299 pacientes un 20,73% presentaban

niveles de AcTg por encima del valor de referencia de nuestro laboratorio (que marcaba como patológicos valores por encima de los 20) Cuando en un suero existen estos autoanticuerpos, la Tg existirá en forma libre y unida al anticuerpo. Por este motivo, es aconsejable realizar siempre junto a la medida en suero de la Tg la medida de los AcTg preferiblemente usando el mismo método, por el mismo laboratorio que lleva a cabo la medida de Tg, ya que en presencia de AcTg los valores de Tg pueden no ser clínicamente significativos. En los sueros de pacientes en que se detecte la presencia de anticuerpos, la concentración medida de Tg debe ser interpretada con cautela. Si se usa un método inmunométrico, un resultado de Tg indetectable no tiene valor clínico, y no debe ser tenido en cuenta para indicar ausencia de enfermedad residual o metástasis. Esta es la causa de que la National Academy of Clinical Biochemistry, recomiende a los laboratorios no informar del resultado en estas circunstancias, debido al peligro que representa esta información si no es bien interpretada. En cambio, si el resultado de Tg obtenido por el mismo método es elevado, indicando evidencia de enfermedad, la información clínica si es fiable pues la concentración real será la obtenida o superior. La presencia de AcTg también impide que podamos comparar las cifras de Tg evolutivamente. En estas circunstancias, una variación en la concentración de Tg de una muestra con respecto a la previa, puede deberse a variaciones en la magnitud de la interferencia, producida por cambios en la avidéz del autoanticuerpo, y no a cambios en la concentración real.



Los cambios en la concentración de AcTg están directamente relacionados con la concentración de Tg circulante.<sup>217</sup> De hecho, durante los primeros seis meses tras la tiroidectomía se observa una drástica caída de la concentración de AcTg, posiblemente debido a la ausencia de estímulo antigénico. En los pacientes con presencia de anticuerpos AcTg sin tejido tiroideo remanente, las concentraciones de autoanticuerpos van descendiendo progresivamente, llegando a ser indetectables a los pocos años tras la intervención. Por el contrario, los pacientes con persistencia de enfermedad mantienen un nivel de anticuerpos detectable e incluso exhiben un ascenso en su concentración.

Aunque la importancia fisiopatológica de estos AcTg después de una tiroidectomía total no está clara, su persistencia durante más de un año tras la cirugía y radioablación del resto tiroideo probablemente indique la presencia de tejido tiroideo residual y posiblemente un incremento en el riesgo de recurrencia. No obstante, una elevación transitoria es esperable durante los primeros 6 meses tras el tratamiento con radioyodo. Este ascenso refleja la respuesta inmune al incremento de la liberación de Tg por la destrucción radiolítica de tejido tiroideo.

La propia naturaleza de los anticuerpos AcTg los hace muy heterogéneos y los métodos para su determinación son muy diferentes en sensibilidad y especificidad. Estas diferencias son tan exageradas que, métodos estandarizados frente al mismo material de referencia, pueden diferir

hasta en 100 veces el valor para una misma muestra, por lo que, las medidas seriadas de anticuerpos solo tienen sentido si se realizan siempre con el mismo inmunoanálisis. Quizás, esto puede explicar la ausencia de relación estadísticamente significativa que encontramos en nuestra serie entre los hallazgos del RCT postratamiento y los valores de AcTg. De hecho, una ventaja potencial del tratamiento con I-131 en estos pacientes es la teórica posibilidad de eliminación de tejido tiroideo, la fuente de antígeno para los AcTg, y de esta manera hacerlos desaparecer. No obstante, esto no ha sido evaluado en estudios prospectivos y por lo tanto no conocemos si tendría buenos resultados clínicos.<sup>218</sup>

Cabe observar que los pacientes con AcTg positivos habitualmente presentan una respuesta disminuida o ausente de la Tg al estímulo con TSHrh determinada por la mayoría de los ensayos, incluso cuando la concentración basal de Tg es detectable <sup>219</sup>

La concentración de AcTg debería determinarse en los sueros de todos los pacientes antes del análisis de Tg ya que los niveles bajos de AcTg pueden interferir con las determinaciones de Tg sérica produciendo valores ya sea falsamente bajos o no detectables, o falsamente elevados según el método utilizado.

Tras la revisión de 266 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) con niveles de Tg indetectables, Chung et al <sup>220</sup>encontraron un alto índice de recurrencia en pacientes con AcTg positivo/Tg negativos (49%) en

comparación con los pacientes con AcTg negativos/Tg negativa (3-4%).Un estudio más reciente de 824 pacientes realizado por Kim et al <sup>221</sup>encontraba relación entre los niveles elevados de AcTg y negativos de Tg con un mayor índice de recurrencia.

En la serie estudiada, nos hemos encontrado 14 pacientes con AcTg por encima de 100 U/ml de los cuales, 10 presentaban valores de Tg indetectables, 3 de ellos presentaron valores entre 1 y 3 ng/ml y sólo uno, presentó un incremento de Tg superior a 100ng/ml. Además, 9 de los pacientes presentaban afectación ganglionar al diagnóstico y presentaron recurrencia ganglionar 9 de ellos (64%).Esta cifra es ligeramente mayor que la observada en otros estudios <sup>220</sup>.Los 14 pacientes con AcTg elevados y Tg indetectables tenían histología de carcinoma papilar, los cuales a su vez presentaban las siguientes variantes histológicas: 2 pacientes tenían un ca.papilar variante clásica, 5 presentaban un ca.papilar variante folicular y 1 de ellos un ca.papilar variante de células altas.

La Tg sérica y la ecografía de cuello son las herramientas esenciales para el seguimiento postquirúrgico de los pacientes con CDT.<sup>66</sup>

En ausencia de AcTg, un valor de Tg <0,5 ng/ml bajo estimulación con TSHrh tiene una probabilidad del 98% -99,5 % para identificar pacientes libres de enfermedad.<sup>222</sup>

Juntas, la Tg y la ecografía tienen la mejor exactitud diagnóstica para

detectar enfermedad persistente en el cuello.<sup>223</sup> Sin embargo, los resultados de la ecografía y en general, de las técnicas convencionales de imagen no son siempre concluyentes, especialmente en el cuello operado y particularmente en los pacientes cuya cirugía inicial no fue óptima o no fue practicada por manos expertas, o en quienes la terapia con I-131 no se administró bajo condiciones de preparación adecuadas (ingesta excesiva de yodo en la dieta , administración previa de contrastes o antisépticos que contenían yodo....) En estas circunstancias, es difícil establecer si un valor detectable de Tg, a veces, coexistente con cambios sutiles en la ecografía, representa enfermedad residual macro o microscópica, o si es el producto de restos tiroideos normales .

Por estos motivos, ya que nuestros pacientes son seguidos en muchas ocasiones en otros centros, por la variabilidad de determinaciones en distintos laboratorios y con diferentes métodos, nos parece fundamental el eliminar los restos tiroideos postquirúrgicos sobre todo, en el grupo de bajo riesgo sin necesidad de rastreo corporal previo, ya que es un procedimiento sencillo, con escasos efectos secundarios y que sin embargo, facilita enormemente el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. No podemos obviar el hecho de que, a pesar de ser un tumor con una baja incidencia de mortalidad, genera un enorme impacto psicosocial, ya que afecta a población joven en edad laboral y el seguimiento, es prácticamente de por vida. De hecho, hay estudios que corroboran que pacientes con CDT con largo tiempo en periodo libre de

enfermedad,(que son la mayoría de los que acuden a consulta de endocrinología), tienen un elevado nivel de estrés.<sup>224, 225</sup>

Además, hay pacientes con criterios de bajo riesgo, tratados con una hemitiroidectomía, que rechazan la opción de controlarse periódicamente por miedo a la posibilidad de recidiva en el lóbulo contralateral, o a los que la no disponibilidad de la Tg para la detección de metástasis puede generar ansiedad. Estos motivos han de ser correctamente explicados y valorados de forma objetiva, de manera que, el paciente conozca cuáles son los riesgos y beneficios de uno u otro procedimiento. El paciente ha de formar parte de la decisión terapéutica, y ésta siempre debe aportar beneficios, médicos o personales, para el paciente.

Teniendo en cuenta que comenzamos el siguiente trabajo de investigación siguiendo las directrices del consenso Europeo de 2006, aunque la indicación actual, según los últimos trabajos,<sup>213</sup> es administrar en estos casos dosis bajas de 30 mCi de I-131 previo estímulo con TSHrh, ésta habría que comprobarla en nuestro medio, teniendo en cuenta, que en nuestra muestra no existe homogeneidad en los equipos quirúrgicos y existen muchas tiroidectomías en 2 tiempos (21%) con el consiguiente incremento de restos tiroideos y por lo tanto, no podemos asegurar que éstos se eliminen con una única dosis baja de 30 mCi de I-131. Además, en los casos en que los que la tiroidectomía ha sido subtotal reintervenir al paciente es complejo y no exento de riesgos.

No obstante, ya la guía ATA en 2009 recomienda en los pacientes de bajo riesgo, donde no hay claro consenso para indicar la radioablación tras la tiroidectomía, que en caso de realizarla, sea siempre con la mínima actividad de I-131 necesaria para conseguir con éxito la ablación del remanente tiroideo con un rango que oscila entre los 30-100 mCi, ya que, en esto último, continúa sin haber consenso. Aunque, también añadía, que si se sospechaba enfermedad residual microscópica o se documentaba, (por ejemplo, aquellos casos en que el tumor invade tejidos blandos adyacentes y el patólogo informa que está a menos de 1mm del margen), o si existe una histología agresiva (por ejemplo: células altas, insular, columnar) se podrían administrar actividades mayores (100-200 mCi).<sup>226</sup>No obstante, sería objeto de otro estudio el analizar la dosis óptima a administrar a los pacientes de bajo riesgo con el objeto de eliminar el remanente tiroideo.

En cuanto al método de preparación previa a la ablación con radioyodo hemos empleado tanto supresión durante 4 semanas de hormona tiroidea (T<sub>4</sub> off) como estimulación con TSHrh (T<sub>4</sub> on). La TSHrh está indicada para la estimulación pre terapéutica, en combinación con yodo radiactivo en un rango de 30 mCi (1.1 GB) a 100 mCi (3.7 GBq) para la ablación de restos de tejido tiroideo en pacientes que se han sometido a una tiroidectomía casi total o total por carcinoma diferenciado de tiroides y que no presentan evidencias de metástasis a distancia. No obstante, su empleo junto a dosis mayores está permitido siempre y cuando, se solicite como uso compasivo o diferente al

indicado en ficha técnica. En la serie revisada, fue empleado en 8 pacientes que recibieron una dosis de 150 mCi. Fueron casos seleccionados, en los que el riesgo de mantener al paciente en supresión hormonal podía haber favorecido el rápido crecimiento de las metástasis ganglionares o restos. Tras comparar los hallazgos del RCT postratamiento con la estadificación TNM postquirúrgica, en casi todos los casos los hallazgos del RCT son mayores a los esperados tras la cirugía, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con dosis altas (150mCi de I-131) y supresión hormonal y los tratados previo estímulo con TSHrh.

## 7. CONCLUSIONES





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Del análisis de los resultados obtenidos en este trabajo hemos podido establecer, las siguientes conclusiones:

- I. Es posible en nuestro medio obviar el RCT pretratamiento con I-131 sin que ello suponga un incremento del riesgo de sobre tratamiento en pacientes.
- II. La erradicación sistemática de los restos de tejido tiroideo con I-131 facilita la detección temprana de recurrencia basada en la medida de la Tg y del RCT con I-131.
- III. Los tumores con indicación probable donde el Consenso no establece claramente beneficios por el tratamiento con I-131 (T1>1cm y T2N0M0 con tiroidectomía subtotal, sin disección ganglionar y menores de 18 años podrían ser subsidiarios de tratamiento.
- IV. Se recomienda seguir haciendo RCT con I-131 previo al tratamiento en aquellos casos donde el equipo quirúrgico no nos es conocido y son tumores T3, T4 o cualquier N1 o M1.
- V. Existe correlación significativa en la serie estudiada entre los niveles de Tg y los hallazgos del RCT.
- VI. La administración de dosis mayores de 100 mCi previo estímulo con TSHrh es una opción segura y eficaz para el tratamiento del cáncer de tiroides con metástasis ganglionares y /o grandes metástasis en médula o cráneo.

## 7. Conclusiones

## 8. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Anatomía tiroidea (Fuente: Wikimedia Commons) .....	14
Figura 2: Vascularización tiroidea (Fuente: Netter. Atlas de Anatomía Humana.España. Editorial Masson. 2005).....	15
Figura 3: Folículo tiroideo .....	17
Figura 4: Cels.tiroideas.....	18
Figura 5: Cels.Parafoliculares .....	19
Figura 6: Mecanismo de captación de yoduro en la cél Folicular tiroidea. ....	22
Figura 7: Presencia de PAPILAS verdaderas (con eje fibrovascular), no necesarias para el diagnóstico ..	56
Figura 8: Cambios NUCLEARES característicos: núcleos ópticamente transparente ("vidrio molido"), pálidos o núcleos vacíos (ojos de la huérfana Annie).....	56
Figura 9: Ca. Folicular. Crecimientos papilares, revestidos por células de núcleos .....	70
Figura 10: Ca. Medular. Células poligonales, fusiformes y pequeñas, junto a material amiloide .....	71
Figura 11: Ca. Pobremente diferenciado. Proliferación sólida, infiltrante, compuesta por células pleomórficas, con núcleos irregulares, con presencia de nucléolos evidentes y mitosis .....	73
Figura 12: Nódulo sólido hipocogénico en LTD, de bordes bien definidos por fino halo hipocogico, y con fino punteado ecogénico en su interior que sugieren microcalcificaciones .....	94
Figura 13: Lesiones sólidas, hipocogénicas con fino punteado ecogénico e hipervascularidad sugestivo de adenopatías metastásicas de un Ca. Tiroides .....	95
Figura 14: PET-TAC foco de actividad metabólica patológica paratraqueal izquierdo .....	96
Figura 15: Tipos de tiroidectomía (Fuente: endocrinoynutricion.files.wordpress.com).....	98
Figura 16: Niveles ganglionares. (Fuente: Thyroid 2009; 19:1-48) .....	99
Figura 17: Valores esperados de Tg sérica relativos a la masa tiroidea y al valor de TSH .....	138
Figura 18: Dieta baja en yodo .....	155
Figura 19: Cuello blanco .....	162
Figura 20: Restos en lecho tiroideo normales.....	162
Figura 21: Restos muy abundantes.....	163
Figura 22: Escasos restos en lecho tiroideo .....	163
Figura 23: Restos y posibles adenopatías .....	164
Figura 24: Micrometástasis pulmonares .....	165
Figura 25: Metástasis pulmonares macroscópicas.....	165
Figura 26: SPET-TAC con I-131.....	165
Figura 27: PECT-TAC FDG-F <sub>18</sub> metástasis pulmonares.....	166
Figura 28: Metástasis óseas .....	166
Figura 29: Metástasis ósea en ala sacra derecha.....	167
Figura 30: Eliminación fisiológica del I-131 en el RCT .....	167
Figura 31: Captación en fisiológica en mama lactante .....	168
Figura 32: Captación fisiológica en timo y estómago .....	169
Figura 33: Sexo de los pacientes .....	177
Figura 34: Distribución entre sexo y edad de los pacientes.....	178
Figura 35: Procedencia de los pacientes .....	178
Figura 36: Procedencia de los pacientes por provincias .....	179
Figura 37: Tipo de intervención quirúrgica realizada.....	180
Figura 38: Antecedentes personales .....	180
Figura 39: Localización del tumor en la glándula tiroidea .....	181
Figura 40: Dosis de I-131 en mCi administradas a cada paciente .....	182
Figura 41: Pacientes a los que se administraron dosis altas de I-131 (100 y 150 mCi).....	182
Figura 42: Preparación previa (hipotiroidismo o TSHrh) y dosis de I-131 administradas .....	183
Figura 43: Pacientes tratados en función de la dosis recibida y preparación previa.....	184
Figura 44: Tiempo en tramo desde la cirugía por paciente.....	185
Figura 45: Tipos histológicos de CDT hallados en la serie estudiada .....	187
Figura 46: Variante de cada tipo histológico .....	188
Figura 47: Variantes encontrada de carcinoma papilar .....	189
Figura 48: Variantes encontradas de carcinoma folicular.....	189
Figura 49: Número de focos tumorales intratiroides .....	190
Figura 50: Encapsulación de los tumores multifocales .....	190
Figura 51: Tamaño tumoral por paciente.....	191

## 8. Índice de figuras y tablas

Figura 52: Afectación, tamaño tumor y nº de focos por paciente .....	193
Figura 53: Clasificación de pacientes según estadio y afectación ganglionar por paciente.....	194
Figura 54: Clasificación de pacientes según estadio y tipo histológico .....	195
Figura 55: Clasificación por estadio y tipo histológico en los varones .....	196
Figura 56: Clasificación por edad del paciente y estadio .....	197
Figura 57: Clasificación por estadio y género .....	197
Figura 58: Clasificación por estadio y género en > 45 años .....	198
Figura 59: Tumores de bajo riesgo según el tamaño del tumor, sexo y edad del paciente .....	202
Figura 60: Pacientes con RCT postratamiento negativo .....	209
Figura 61: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg y AcTg indetectables preparados mediante supresión hormonal (T <sub>4</sub> off).....	210
Figura 62: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg y AcTg indetectables preparados con TSHrh (T <sub>4</sub> on).....	211
Figura 63: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg indetectable y AcTg detectables previa preparación con T <sub>4</sub> on .....	213
Figura 64: Hallazgos del RCT postratamiento para pacientes con Tg indetectable y AcTg detectables previa preparación con supresión hormonal (T <sub>4</sub> off).....	214
Figura 65: Hallazgos del RCT postratamiento en pacientes con Tg detectables y AcTg indetectables preparados con supresión hormonal (T <sub>4</sub> off) .....	215
Figura 66: Hallazgos del RCT postratamiento en pacientes con Tg elevadas y AcTg indetectables preparados mediante estímulo con TSHrh (T <sub>4</sub> on).....	215
Figura 67: Hallazgos del RCT postratamiento según preparación previa, valores de AcTg y valores de Tg detectables (>1ng/ml) .....	217
Figura 68: RCT postratamiento con los valores de Tg en rango para AcTg indetectables .....	218
Figura 69: RCT postratamiento con los valores de Tg en rango y AcTg detectables.....	219
Figura 70: Hallazgos del RCT postratamiento con valores de Tg en rango y AcTg indetectables.....	220
Figura 71: Hallazgos del RCT postratamiento con 150 mCi de I-131 previo estímulo con TSH rh (T <sub>4</sub> ) comparado con TNM postquirúrgico .....	221
Figura 72: Hallazgos del RCT postratamiento con 100 mCi de I-131 previo hipotiroidismo (T <sub>4</sub> off) comparado con TNM postquirúrgico .....	222
Figura 73: Hallazgos del RCT postratamiento con 100 mCi de I-131 previo hipotiroidismo (T <sub>4</sub> off) o con estímulo con TSHrh (T <sub>4</sub> on).....	223
Figura 74: Relación entre edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131 .....	224
Figura 75: Relación entre sexo varón, edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131.....	225
Figura 76: Relación entre sexo mujer, edad y tipo histológico en aquellos pacientes que requirieron un nuevo tratamiento con I-131.....	226
Figura 77: Relación entre RCT postratamiento con I-131 (2ª) y valores de Tg en rango en pacientes con AcTg detectables .....	227
Figura 78: Relación entre RCT postratamiento con I-131 2ª) y valores de Tg en rango en pacientes con AcTg indetectables. ....	229
Figura 79: Supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y exitus en pacientes que requirieron más de un tratamiento con I-131.....	231
Figura 80: Supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y exitus en pacientes con T. Multifocal que requirieron más de un tratamiento con I-131.....	232
Figura 81: Supervivencia global (SG), y Supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes de bajo riesgo según consenso Europeo de 2006 que requirieron más de un tratamiento con I-131 .....	233
Figura 82: Supervivencia global (SG), Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y Exitus, en pacientes de Alto Riesgo según consenso Europeo de 2006, que requirieron más de un tratamiento con I-131 .....	234
Figura 83: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada. ....	235
Figura 84: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada para un seguimiento de 10 años .....	236
Figura 85: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones para un seguimiento de 25 años .....	237
Figura 86: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres para un seguimiento de 40 años .....	238
Figura 87: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones con una edad superior igual a 45 años para un seguimiento de 25 años .....	239
Figura 88: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en varones con una edad superior igual a 45 años para un seguimiento de 10 años .....	240

## 8. Índice de figuras y tablas

Figura 89: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres con una edad superior o igual a 45 años para un seguimiento de 40 años.....	241
Figura 90: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en mujeres con una edad superior o igual a 45 años para un seguimiento de 10 años.....	242
Figura 91: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca.papilar para un seguimiento de 40 años .....	243
Figura 92: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca.papilar para un seguimiento de 10 años. ....	244
Figura 93: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca .Folicular de tiroides para un seguimiento de 24 años.....	245
Figura 94: Tiempo medio de supervivencia de la serie estudiada en pacientes con Ca. Folicular de tiroides para un seguimiento de 10 años.....	246

## 8. Índice de figuras y tablas

## 9. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AcTg	Anticuerpos antitiroglobulina
AGES	Age at presentation, Grade of tumor, extent, size of primary tumor.
AJCC	Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer)
AMES	Age presentation, Metastasis, Extent, Size of primary tumor
ATA	American Thyroid Association
Beta-HCG	Hormona Gonadotropina Coriónica (subunidad Beta)
BMN	Bocio multinodular
BPA	Bisfenol A
CDT	Carcinoma diferenciado de tiroides
CFT	Carcinoma folicular de tiroides
CMTF	Carcinoma medular de tiroides familiar
CPT	Carcinoma papilar de tiroides
CTFNM	Cáncer tiroideo familiar no medular
EORT	European Organisation for research and treatment of Cancer methodology
FDG-F18	Fluorodesoxiglucosa- flúor 18.
FSH	Hormona folículo estimulante
HAMA	Human anti-mouse antibodies, (anticuerpos anti-murino)
I-131	Yodo 131
IM	Intramuscular
LT4	Levotiroxina
MACIS	Metastasis, Age at presentation, Completeness of surgical resection, Invasion extrathyroidal, size
mCi	Milicurios
MIT	Monoyodotirosina
mSv	MiliSieverts
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIS	Cotransportador de Na <sup>+</sup> / I – (Na-I synporter)
NS	Nódulo solitario
PAAF	Punción aspiración con aguja fina



## 9. Índice de abreviaturas

PBDE	Difenil éteres polibromados
PCB	Bifenilospoliclorados
PET	Tomografía de emisión de positrones
PHAHs	Polihalogenados aromáticos
RAI	Radioablacion con Iodo
RCT	Rastreo corporal total
RM	Resonancia magnética
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SPECT / CT	tomografía computarizada por emisión de fotones simples /tomografía computarizada
T3	Tridoyotironina
T4	Tiroxina
TAC	Tomografía axial computerizada
Tg	Tiroglobulina
TNM	Tumor, Size, Node metastasis y distant Metastasis
TPO	Tiroperoxidasa
TSH	Tirotropina
TSHrh	Tirotropina alfa, TSH recombinante
TTF-2	Thyroid transcription factor

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Studer H, Derwahl M. Mechanisms of non-neoplastic endocrine hyperplasia, a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev* 1995; 16:411-426
- 2 Derwahl M. Molecular aspects of the pathogenesis of nodular goiters, thyroid nodules and adenomas. *Expert Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 32-35.
- 3 Damante G, Dilauro R. Thyroid specific gene expression. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1218: 255-266.
- 4 Santisteban P. Factores de transcripción específicos de tiroides. *Endocrinología* 1996; 43: 65-70.
- 5 Werner SC e Ingbar SH. The Thyroid. En *Williams Textbook of Endocrinology* (7º ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.
- 6 De la Vieja A, Lamas L, Santisteban. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (I). Control del tiroides, transporte del yoduro TPO, yodación y acoplamiento. *Endocrinología* 44: 165 (1997)
- 7 Gerard CM, Lefort A, Christophe D. Control of thyroperoxidase (T3) and thyroglobulin transcription by cAMP: evidence for distinct regulatory mechanisms. *Molecular Endocrinology* 3: 2110 (1989).
- 8 Santisteban P, Khon LD, Dilauro R. Thyroglobulin gene expression is regulated by insulin and IGF-I, as well as by thyrotropin in FRTL-5 thyroid cells. *Journal of Biological Chemistry* 262: 4048 (1987)
- 9 De la Vieja A, Lamas L, Santisteban P. Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (y II). Tioglobulina y secreción de las hormonas y transporte en el suero. *Endocrinología* 44: 178 (1997b)
- 10 Magnusson RP, Gestautas J, Tarog KA, Rapaport. Molecular cloning of the structural gene for porcine thyroid peroxidase. *Journal of Biological Chemistry* 262: 13885 (1987).
- 11 De Groot LG, Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects. *Metabolism* 26: 665 (1997)
- 12 Bernier-Valentin F, Kostrouch Z, Rabilloud R, Munari-Silem Y, Rousset B. Coated vesicles from thyroid cells carry iodinated thyroglobulin molecules. *Journal of Biological Chemistry* 265: 17373 (1990).
- 13 Dunn AD, Crutchfield HE, Dunn JT. Proteolytic processing of thyroglobulin by extracts of thyroid lysosomes. *Endocrinology* 128: 3078 (1991)

- 14 Larsen PR e IngbarSH.The thyroid.En:Williams textbooks of Endocrinology.Wilson JD, Foster DW,(eds) WB Saunders Company, Phyladelphia,p879,(1994).
- 15 Delange D, Ermans AM, Iodine deficiency.En Braverman LE, Utiger RD.(eds) Werner and Ingbar's the thyroid .7.Philadelphia:Lippincott-Raven 1996; 296-316.
- 16 Delange F, Dunn JT,Glinoer D. Iodine deficiency in Europe: A continuing concern New York: Plenum Press 1993.
- 17 Gärtner R, Dugrillon A, Bechtner G.Iodilips and thyroid function and growth. En: NaumanJ, Glinoer D, BravermanLE,Hostalek U (eds).The thyroid and iodine: Stuttgart: Schattener 1996;19-30.
- 18 Wolff J,Chaikoff IL, Golverg RC, Meier JR.The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid.Endocrinology 45:504 (1949).
- 19 Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL,Jameson JL, Loscalzo J (eds.). Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª ed. México: McGraw-Hill, 2008.
- 20 Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1999
- 21 Campillo-Soto A, Flores-Pastor B, Candel-Arenas M, Soria-AledoV, Giménez-Bascuñana A, Miquel Perelló J, Aguayo-Albasini JL. Utilidad de la biopsia intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico del nódulo tiroideo. Cir Esp 2006;79:176-9.
- 22 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-214.
- 23 Coleman PM, Babb P, Damiecky P, Grosclaude P, Honjo S, Jones J, et al. Cancer Survival Trends in England and Wales 1971-1995: Deprivation and NHS Region Series SMPS no. 61. London: Stationery Office; 1999. p. 471-8.
- 24 Kinder 2002 Kinder BK, well differentiated thyroid cancer.Current Opinion in Oncology 2002;15:71-7.
- 25 Wartofsky 2002 Wartofsky L, Management of low-risk well differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin.RhTSH -stimulated .thyroglobulin Study group.Thyroid 2002;12:583-90.

- 26 Sawka 2004 Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3668-76.
- 27 Davies L, Welch G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2164-7.
- 28 Rego Iraeta A, PerezMendez L, Mantiñan B, Garcia Mayor V. La incidencia de cancer de tiroides está aumentado en el noroeste de España .*Thyroid.*2009; 19:333-40.
- 29 Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables .*Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Aug;22(6):395-404.
- 30 Mazzaferri E, "Management of a solitary thyroid nodule," *The New England Journal of Medicine*, vol. 328, no. 8, pp. 553–559, 1993.
- 31 Nilsson I.L, F. Arnberg, J. Zedenius, and A. Sundin, "Thyroid incidentaloma detected by fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: practical management algorithm," *World Journal of Surgery*, vol. 35, no. 12, pp. 2691–2697, 2011.
- 32 Yun M, T. W. Noh, A. Cho et al., "Visually discernible [18F] fluorodeoxyglucose uptake in papillary thyroid microcarcinoma: a potential new risk factor," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 7, pp. 3182–3188, 2010.
- 33 Sprague B L, S. Warren Andersen, and A. Trentham-Dietz, "Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access," *Cancer Causes and Control*, vol. 19, no. 6, pp. 585–593, 2008.
- 34 Harach H R, K. O. Franssila, and V. M. Wasenius, "Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study " *Cancer*, vol. 56, no. 3, pp. 531–538, 1985.
- 35 Mazzaferri E L, "Managing thyroid microcarcinomas," *Yonsei Medical Journal*, vol. 53, no. 1, pp. 1–14, 2012.
- 36 Aschebrook-Kilfoy B, R. Grogan, M. Ward, E. Kaplan, and S. Devesa, "Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980–2009," *Thyroid*, 2013.
- 37 Mathur A, W. Moses, R. Rahbari et al., "Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study," *Cancer*, vol. 117, no. 19, pp. 4390–4395, 2011.
- 38 Romei C, L. Fugazzola, E. Puxeddu et al., "Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years," *The Journal of Clinical Endocrinology*

- 
- & Metabolism, vol. 97, no. 9, pp. E1758–E1765, 2012.
- 39 F. A. Mettler Jr., M. Bhargavan, B. R. Thomadsen et al., “Nuclear Medicine Exposure in the United States, 2005–2007: preliminary results,” *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 38, no. 5, pp. 384–391, 2008.
  - 40 F. A. Mettler Jr., P. W. Wiest, J. A. Locken, and C. A. Kelsey, “CT scanning: patterns of use and dose,” *Journal of Radiological Protection*, vol. 20, no. 4, pp. 353–359, 2000.
  - 41 O. W. Linton and F. A. Mettler, “National conference on dose reduction in CT, with an emphasis on pediatric patients,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 181, no. 2, pp. 321–329, 2003.
  - 42 S. R. Baker and W. A. Bhatti, “The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution?” *European Journal of Radiology*, vol. 60, no. 1, pp. 67–69, 2006.
  - 43 D. Williams, “Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl,” *Oncogene*, vol. 27, supplement 2, pp. S9–S18, 2008.
  - 44 M. S. Pearce, J. A. Salotti, M. P. Little et al., “Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9840, pp. 499–4505, 2012.
  - 45 M. Mazonakis, A. Tzedakis, J. Damilakis, and N. Gourtsoyiannis, “Thyroid dose from common head and neck CT examinations in children: is there an excess risk for thyroid cancer induction?” *European Radiology*, vol. 17, no. 5, pp. 1352–1357, 2007.
  - 46 A. Berrington de González, M. Mahesh, K. P. Kim et al., “Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 169, no. 22, pp. 2071–2077, 2009.
  - 47 E. Ron, J. H. Lubin, R. E. Shore et al., “Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies,” *Radiation Research*, vol. 141, no. 3, pp. 259–277, 1995.
  - 48 D. B. Richardson, “Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence,” *Epidemiology*, vol. 20, no. 2, pp. 181–187, 2009.
  - 49 A. Memon, S. Godward, D. Williams, I. Siddique, and K. Al-Saleh, “Dental x-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study,” *Acta Oncologica*, vol. 49, no. 4, pp. 447–453, 2010.
  - 50 E. Ron, “Cancer risks from medical radiation,” *Health Physics*, vol. 85, no. 1, pp. 47–59, 2003.
  - 51 J. A. Franklyn, P. Maisonneuve, M. C. Sheppard, J. Betteridge, and P. Boyle,

- 
- “Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 11, pp. 712–718, 1998.
- 52 S. Metso, A. Auvinen, H. Huhtala, J. Salmi, H. Oksala, and P. Jaatinen, “Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism,” *Cancer*, vol. 109, no. 10, pp. 1972–1979, 2007.
  - 53 T. T. Hieu, A. W. Russell, R. Cuneo et al., “Cancer risk after medical exposure to radioactive iodine in benign thyroid diseases: a meta-analysis,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 19, no. 5, pp. 645–655, 2012.
  - 54 P. Black, A. Straaten, and P. Gutjahr, “Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer,” *Medical and Pediatric Oncology*, vol. 31, no. 2, pp. 91–95, 1998. V
  - 55 L. dal Maso, C. Bosetti, C. la Vecchia, and S. Franceschi, “Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors,” *Cancer Causes and Control*, vol. 20, no. 1, pp. 75–86, 2009.
  - 56 U. Feldt-Rasmussen, “Iodine and cancer,” *Thyroid*, vol. 11, no. 5, pp. 483–486, 2001.
  - 57 Dijkstra, R. S. Prichard, A. Lee et al., “Changing patterns of thyroid carcinoma,” *Irish Journal of Medical Science*, vol. 176, no. 2, pp. 87–90, 2007.
  - 58 E. L. Mazzaferri, “Papillary and follicular thyroid cancer: selective therapy” *Comprehensive Therapy*, vol. 7, no. 5, pp. 6–14, 1981.
  - 59 M. R. Haymart, D. J. Repplinger, G. E. Levenson et al., “Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 3, pp. 809–814, 2008.
  - 60 E. Fiore, T. Rago, M. A. Provenzale et al., “Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 16, no. 4, pp. 1251–1260, 2009.
  - 61 E. Fiore, T. Rago, M. A. Provenzale et al., “L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 231–239, 2010.
  - 62 D. Repplinger, A. Bargren, Y. W. Zhang, J. T. Adler, M. Haymart, and H. Chen, “Is hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?” *Journal of Surgical Research*, vol. 150, no. 1, pp. 49–52, 2008.
  - 63 M. Khatami, “Inflammation, aging, and cancer: tumoricidal versus tumorigenesis of immunity,” *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 55, no. 2, pp. 55–79, 2009.

- 64 L. Hegedus, "Clinical practice. The thyroid nodule," *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 17, pp. 1764–1771, 2004.
- 65 E. Marqusee, C. B. Benson, M. C. Frates et al., "Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease," *Annals of Internal Medicine*, vol. 133, no. 9, pp. 696–700, 2000.
- 66 D. S. Cooper, G. M. Doherty, B. R. Haugen et al., "Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer," *Thyroid*, vol. 19, no. 11, pp. 1167–1214, 2009.
- 67 M. C. Frates, C. B. Benson, P. M. Doubilet et al., "Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 9, pp. 3411–3417, 2006.
- 68 V. Mathai, J. Idikula, A. S. Fenn, and A. Nair, "Do long-standing nodular goitres result in malignancies?" *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, vol. 64, no. 3, pp. 180–182, 1994.
- 69 Y. Erbil, U. Barbaros, A. Salmaslioğlu et al., "Effect of thyroid gland volume in preoperative detection of suspected malignant thyroid nodules in a multinodular goiter," *Archives of Surgery*, vol. 143, no. 6, pp. 558–563, 2008.
- 70 J. P. Brito, A. J. Yarur, L. J. Prokop, B. McIver, M. H. Murad, and V. M. Montori, "Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis," *Thyroid*, vol. 23, no. 4, pp. 449–455, 2013.
- 71 P. Vigneri, F. Frasca, L. Sciacca, L. Frittitta, and R. Vigneri, "Obesity and cancer," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2006.
- 72 C. M. Kitahara, E. A. Platz, L. E. Beane Freeman et al., "Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 20, no. 3, pp. 464–472, 2011.
- 73 M. Almquist, D. Johansen, T. Bjorge et al., "Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)," *Cancer Causes Control*, vol. 22, no. 5, pp. 743–751, 2011.
- 74 J. N. Rezzónico, M. Rezzónico, E. Pusiol, F. Pitoia, and H. Niepomnische, "Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma," *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol. 7, no. 4, pp. 375–380, 2009.
- 75 T. Mijović, J. How, M. Pakdaman et al., "Body mass index in the evaluation of thyroid cancer risk," *Thyroid*, vol. 19, no. 5, pp. 467–472, 2009.

- 76 W. J. Mack, S. Preston-Martin, L. Dal Maso et al., "A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea," *Cancer Causes and Control*, vol. 14, no. 8, pp. 773–785, 2003
- 77 E. Peterson, P. De, and R. Nuttall, "BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review," *PLoS One*, vol. 7, no. 1, Article ID e29177, 2012.
- 78 B. A. Kilfoy, Y. Zhang, Y. Park et al., "Dietary nitrate and nitrite and the risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study," *International Journal of Cancer*, vol. 129, no. 1, pp. 160–172, 2011.
- 79 Y. Zhang, G. L. Guo, X. Han et al., "Do polybrominated diphenyl ethers (PBDE) increase the risk of thyroid cancer?" *Bioscience Hypotheses*, vol. 1, no. 4, pp. 195–199, 2008.
- 80 D. C. Christiani, "Combating environmental causes of cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, no. 9, pp. 791–793, 2011.
- 81 E. Arnbjornsson, A. Arnbjornsson, and A. Olafsson, "Thyroid cancer incidence in relation to volcanic activity," *Archives of Environmental Health*, vol. 41, no. 1, pp. 36–40, 1986.
- 82 G. Pellegriti, F. de Vathaire, C. Scollo et al., "Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of sicily," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 101, no. 22, pp. 1575–1583, 2009.
- 83 Hundahl 1998 Hundahl SA, Fleming Id , Fremgen AM, Menck HR, A National Cancer Database report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the US 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-48.
- 84 DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, EngC. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. Lyon .IARC Press, 2004.
- 85 Mazafferri EL. Treating differentiated thyroid carcinoma: wher do we draw the line? *Mayo Clinic Proc* 1991; 66: 105-11
- 86 Hedinger C, Williams de, SobinLH. Histological typing of thyroid tumors .WHO International Histological Classification of tumors, 2ª de.Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- 87 Khoo Ml , Bealsey NJ, Ezzat S, Freeman JI, Asa SL. Overexpression of cyclin D1 and underexpression of p27 predict lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1814-18.
- 88 Hay ID. Nodal metastasses from papillary thyroid carcinoma. *Lancet* 1986; 2: 1283.



- 89 Sobrinho-Simoes M , Eloy C, Vinagra J, Soares P. Molecular pathology of thyroid tumors : diagnostic and pronostic relevance. *Int J, SurgPathol* 2010; 18 ( 3 Suppl ) : 209 S-212 S.
- 90 Albores -Saavedra J, Gould E, Vardaman C, Vuitch F. The macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma: a study of 17 cases. *Hum Pathol* 1991; 22: 1195-205.
- 91 Baloch ZW, Shafique K, Flannagan M, Livolsi VA,.Encapsulated classic and follicular variants of papillary thyroid carcinoma: comparative clinic pathologic study. *Endocri Prac* 2010, 16: 952-9
- 92 Chan JKC. Stric criteria should be applied in the diagnosis of encasulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 16-8.
- 93 Renshaw AA,, Gould Ew. Why tehre is the tendency to “overdiagnose” the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am JClinPathol* 2002; 117: 19-21.
- 94 Williams de, Abrosimov A, Bogdanova T, ITO M , Rosai J, Sidorov Y , Thomas GA.Guest editorial : Two Proposals Regardin the terminology of Thyroid Tumors .*Int J SurgPathol* 200; 8: 181-3.
- 95 Chan JKC, MBBS. Strict Criteria Should Be Applied in the Diagnosis of Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma .*Am J Clin Pathol* 2002;117:16-18
- 96 Sobrinho-Simões, MOliveira, MC., Castro IV, Fonseca E,Soares P,García-Rostan G, Hürthle (oncocytic) cell tumors of thyroid: etiopathogenesis, diagnosis and clinical significance. *Int J Surg Pathol*. 2005 Jan;13(1):29-35.
- 97 Herrera MF, Hay ID, Wu PS, Goellner JR, Ryan JJ, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS. Hürtle cell (oxyphilic ) papillary thyroid carcinoma: a variant with more aggressive biologic behavior. *World J Surg* 1992;16:669-74.
- 98 Maximo V, Bothelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, Amaro T, Barbosa AP, Preto A, Harach HR, Williams D, Sobrinho-Simoes M .Somatic and germline mutation in GRIM-19 a dual funtion gene involved in mitochondrialmetabolismo and cell death, is linked to mitochondrion rich ( Hurtle cell) tumours of the thyroid.*Br J Cancer* 2005, 92:1892-8.
- 99 Ludviková M, Ryska A, Korabecná M, Rydlová M, Michal M.Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Wharthin -like tumour) of the thyroide: a distinct entity with favourable pronogsis. *Histopathology* 2001 ; 39: 17-24
- 100 Nkiforof YE , Biddinger PW, Thompson LDR, .Diagnostic surgical pathology and molecular genetics of the thyroid.Phyladelphia, PA. Lippincott Williamsand

---

Wilkins, 2009.

- 101 DeLewis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds ).World Helath Organization classification of tumorous .Pathology and genetics of tumors or endocrine organs.Lyon : IARC Press, 2004.
- 102 Thompson LD, Wieneke JA Heffess CS, Diffusesclerosin variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 22 cases. *Endocr Pathol* 2005; 16:331-48.
- 103 Hawk WA, Hazard JB. The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid. *Cleve Clin Q.* 1976 WINTER;43(4):207-15.
- 104 Ostrowski ML, Merino MJ. all cell variante of papillary thyroid carcinoma of the thyroid .*Am J SurgPathol* 1996; 20: 964-74.
- 105 Rivera M , Ghossein RA, Schoder H, Gómez D, Larson SM , Tuttle RM. Histopathologic characterization of radiactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008; 113: 48-56.
- 106 Evans HL. Columnar-cell carcinoma of the thyroid .A report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J ClinPathol* 1986; 85:77-80
- 107 Wenig Bm, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS.Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998; 82:740-53.
- 108 Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV, NoséV. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma.*ModPathol* 2011; 24: 739-49.
- 109 Akslen LA, Varhaug JE. Thyroid carcinoma with mixed tall-cell and columnar - cell features. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:442-5.
- 110 Williams de, Abrosimov A, Bogdanova T, Demidchik EP, Ito M , Livolsi V, Lushnikov E, Rosai J, Tronko MD, Tsyb AF, Vowler SL, Thomas GA,. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake.*Thyroid* 2008; 18:847-52.
- 111 Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M , Zhu Z, Nikiforova MN, Rabes HM, Fagin JA, Nikiforov YE. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005; 115: 94-101.
- 112 Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L , Volante M, Jenkins S, Papotti M, Bussolati G, Lloyd RV. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol* 2010; 23:1269-78.



- 113 Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56:531-8.
- 114 Cameselle Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. Problemas en el diagnóstico y controversias. *Rev Esp Patol* 2003;36:373-82.
- 115 Hirokawa M, Maekawa M, Kuma S, Miyauchi A. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma-cytological and immunocytochemical findings of 18 cases. *Diagn Cytopathol* 2010; 38: 890-6.
- 116 Cameselle-Teijeiro J, Menasce LP, Yap BK, Colaco RJ, Castro P, Celestino R, Ruíz-Ponte C, Soares P, Sobrinho-Simões M. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: molecular characterization of a case with neuroendocrine differentiation and aggressive behavior. *Am J Clin Pathol*. 2009 Jan;131(1):134-42.
- 117 Xu B, Yoshimoto K, Miyauchi A, Kuma S, Mizusawa N, Hirokawa M, Sano T. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma: a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the beta-catenin gene. *J Pathol*. 2003 Jan; 199(1):58-67.
- 118 Soravia C, Sugg SL, Berk T, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, Cohen Z, Asa SL, Bapat BV. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer: a clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol*. 1999 Jan;154(1):127-35
- 119 Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, Hirokawa M, Kudo T, Tomoda C, Miya A. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J*. 2011;58(8):685-9.
- 120 Naganuma H, Iwama N, Nakamura Y, Ohtani N, Ohtani H, Takaya K, Skai N. Papillary carcinoma of thyroid gland forming a myofibroblastic nodular tumor: report of two cases and review of the literature. *Pathol Int* 2002; 52:54-8
- 121 Leal II, Carneiro FP, Basílio-de-Oliveira CA, Magalhães AV, Barbosa TW, da Silva FP, de Castro Montenegro FS. Papillary carcinoma with nodular fasciitis-like stroma--a case report in pregnancy. *Diagn Cytopathol*. 2008 Mar;36(3):139-41
- 122 Albores-Saavedra J, Housini I, Vuitch F, Snyder WH 3rd. Macrofollicular variant of papillary thyroid carcinoma with minor insular component. *Cancer*. 1997 Sep 15;80(6):1110-6.
- 123 Rufini V, Salvatori M, Fadda G, Pinnarelli L, Castaldi P, Maussier ML, Galli G. Thyroid carcinomas with a variable insular component: prognostic significance of histopathologic patterns. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1209-17

- 124 Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985 Feb 15;55(4):805-28.
- 125 Woenckhaus C, Cameselle-Teijeiro J, Ruiz-Ponte C, Abdulkader I, Reyes-Santías R, Sobrinho-Simões M. Spindle cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Histopathology*. 2004 Oct;45(4):424-7.
- 126 Cameselle Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Carcinoma papilar de la glándula tiroides. Problemas en el diagnóstico y controversias. *RevEsp Patol* 2003;36:373-82.
- 127 Ruiz García J, Ruiz de Almodovar JM, Olea N, Pedraza V. Thyroglobulin level as a predictive factor of tumoral recurrence in differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32:395-8.
- 128 Zafon C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteína cinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:176-86.
- 129 Mitsutake N, Kanuf JA, Mitsutake S, Mesa C Jr, Zhang L, Fagin JA. Conditional BRAFV600E expression induces DNA synthesis, apoptosis, dedifferentiation, and chromosomal instability in thyroid PCCL3 cells. *Cancer Res* 2005;65:2465-73.
- 130 Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov; 88(11):5399-404.
- 131 Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Máximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simões M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*. 2003 Jul 17;22(29):4578-80.
- 132 Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA, Kanematsu T, Yamashita S. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Sep;88(9):4393-7.
- 133 Xu X, Quiros RM, Gattuso P, Ain KB, Prinz RA. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res*. 2003 Aug 1;63(15):4561-7.
- 134 Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, Romei C, Cirello V, Cavaliere A, Faviana P, Mannavola D, Moretti S, Rossi S, Sculli M, Bottici V, Beck-Peccoz P, Pacini F, Pinchera A, Santeusano F, Elisei R. Correlation between B-RFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data

- 
- from a multicentric Italian study and review of the literature. *EndocrRelat Cancer*. 2006 Jun;13(2):455-64.
- 135 Cohen Y, Rosenbaum E, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht CB, Tufano RP, Sidransky D, Westra WH .Mutational analysis of BRAF in fine needle aspiration biopsies of the thyroid: a potential application for the preoperative assessment of thyroid nodules. *Clin Cancer Res*. 2004 Apr 15;10(8):2761-5.
  - 136 Thyroid. In: Edge SB, Byrd Dr, Compton CC, et al (eds) .*AJCC Cancer Staging Manual*. 7th de New York, NY: Sringer, 2010, pp87-96.
  - 137 CobinRh ,Gharib H, Bergman DA, Clark OH,Cooper DS, Daniels GH, Dickey RA , Duick Garber JR, HAY ID, Kukora JS, Lando HM, Schorr AB, Zeiger MA, Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical /surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologist. American College of Endocrinolog. *Endocr Pract* 2001; 7:202-20
  - 138 Ward LS, Morari EC, Leite JL , Bufaloen, Guilhen AC, Araujo PP, Tincani AJ Assumpcao LV, Matos .Identifying a risk profile for thyroid cancer .*Arq Bras endocrinol Metabol* 2007;51:713-22.
  - 139 Vini L, Harmer C. Mana. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J*. 2002 Feb; 78(916): 92–93
  - 140 Corrales Hernandez JJ, Martin Igleis D, Gómez Alfonso FJ,.Microcarcinoma papilar de tiroides¿ Es necesario el tratamiento con I131 tras la cirugía ? Argumentos a favor. *Endocrinol INutri* 2006; 56:390-8.
  - 141 National Comprehensive Cancer Network. clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Version 1.2010.
  - 142 Rosàrio Pw, Fagundes TA, PurischS. Treatment of papillary microcarcinoma of the thyroid. *Arq Bras Endocrinol Nutri* 2006;56:390-8.
  - 143 EdisAJ. Surgical treatment for thyroid cancer. *SurgClin North Am* 1977;57:533-42.
  - 144 Ihre Lundgren C. Are possible risk factors for differentiated thyroid cancer of prognostic importance? *Thyroid*. 2006 Jul;16(7):659-66.
  - 145 Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpção LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett*. 2003 Oct 8;200(1):85-91.
  - 146 Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConaheyWM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of suergical resection important ? *Surgery* 1988;104:954-62.

- 147 Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998; 133: 419-25.
- 148 Mazafferri El, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994, 97:418-28.
- 149 Rodriguez JM, Moreno A, Parrilla P, Sola J, Soria T, Tebar FJ, Aranda F, Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and pronogsis. *Eur J Surg* 1997;163:255-9.
- 150 Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Pronostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am JSurg* 1992, 164:658-61.
- 151 Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer .Role of surgery versus radioactive iodine (I131) .*Ann Surg* 1994 219: 587-93.
- 152 Beyer et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May ; 115(1): 205–212.
- 153 American Thyroid Association Taskforce on radioiodinae Safety , Sisson Jc, Freitas J, Et al .Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine I131 : practice recomendations of the American Thyroid Association .*Thyroid* 2011; 21: 335.
- 154 Brzozowska M, Roach Pj, .Timing and potencial role of diagnostic I-123 scintigraphy in assessing radioiodine breast uptake before ablation in postpartum women with thyroid cancer: a case series. *ClinNucl Med* 2006; 31:683.
- 155 Park Jt 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adecuate outpatient preparation for raioiodine Rh TSH scanning in patients taking levothyroxine .*Thyroid*. 2004; 14 (1) : 57.
- 156 Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine cleareance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication. *JNucl Med*. 1984; 25 (10) : 1089.
- 157 Seo Young Sohn, Joon Young Choi, Hye Won Jang, HyeJEong Kim , Sang Man Jin, Se Won Kim, Sunghwan Suh, KyuYeonHur, JAeHyeon Kim, Jae Hoon Chung, and Sun WookKim. Asociation between excesive urinary iodine excretion and failure of radioaqctive iodine thyroid ablation in pacientes with papillary thyroid cancer .*Thyroid* 2013;23(6) : 741-747.
- 158 Maxon, HR, Smith, HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685.
- 159 Němec J, Röhling S, Zamrazil V, Pohunková D. Comparison of the distribution of diagnostic and thyroablative I-131 in the evaluation of differentiated thyroid cancers. *J Nucl Med* 1979; 20:92.

- 160 Park HM. Stunned thyroid after high-dose I-131 imaging. *Clin Nucl Med* 1992; 17:501.
- 161 Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:629.
- 162 Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1063.
- 163 Wilson LM, Barrington SF, Morrison ID, et al. Therapeutic implications of thymic uptake of radioiodine in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:622.
- 164 You DL, Tzen KY, Chen JF, et al. False-positive whole-body iodine-131 scan due to intrahepatic duct dilatation. *J Nucl Med* 1997; 38:1977.
- 165 Rudoni S, Toubreau M, Mansuy S, et al. [False positive scintigraphic images in the surveillance of differentiated thyroid cancers]. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58:399.
- 166 Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1277.
- 167 Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35:535.
- 168 Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; 46:261.
- 169 Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:2298.
- 170 Walter MA, Turtzchi CP, Schindler C, et al. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007; 48:1620.
- 171 Mendoza A, Shaffer B, Karakla D, et al. Quality of life with well-differentiated thyroid cancer: treatment toxicities and their reduction. *Thyroid* 2004; 14:133.
- 172 Zoberi I, Wasserman TH, Chao KS. A prospective, nonrandomized study of the impact of amifostine on subsequent hypothyroidism in irradiated patients with head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:14.
- 173 Lang BH, Wong IO, Wong KP, et al. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery*



- 
- 2012; 151:844.
- 174 Chen AY, Levy L, Goepfert H, et al. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 92:225.
  - 175 De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997; 75:734.
  - 176 Glanzmann C. Subsequent malignancies in patients treated with 131-iodine for thyroid cancer. *Strahlenther Onkol.* 1992 Jun;168(6):337-43
  - 177 Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638.
  - 178 Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009 May;19(5):451-7.
  - 179 Frigo A, Dardano A, Danese E, Davì MV, Moghetti P, Colato C, Francia G, Bernardi F, Traino C, Monzani F, Ferdeghini M. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3472-6
  - 180 Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13:265.
  - 181 Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3512.
  - 182 Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:610.
  - 183 Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:479.
  - 184 Bal C, Kumar A, Tripathi M, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:449.
  - 185 Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, et al. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5817.
  - 186 Shepler TR, Sherman SI, Faustina MM, et al. Nasolacrimal duct obstruction



- 
- associated with radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003; 19:479.
- 187 American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine <sup>131</sup>I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011; 21:335.
  - 188 Kimberly M. Creach, Barry A.Siegel, Brian Nussenbaum, and Perry W.Grgsby. Radioiodinetherapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma .*ISRN Endocrinology* 2012, article ID 816386 , 6 pages.
  - 189 Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, JonklaasJ, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI.Recurrence after treatment of micropapillarythyroid cancer .*Thyroid* 2009;19:1043-8.
  - 190 Degrossi 1991Degrossi Oj , Rozados IB; Damilano S, Degrosi EB, de Ganino L, Pinkas M, Et al.Serum thyroglobulin and whole body scanning as markers in the folow -up differentiated thyroid carcinomas. *Medicine (Buenos Aires)* 1991; 51: 291-5.
  - 191 Chao 2005 Chao -ma, JiaweiXie, anren Kuang. Is empiric I131 therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative I131 whole -body scanning results*Journal of Nuclear Medicine* 2005;46 ( 7): 1164-70.
  - 192 Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius s, Wilhelm SM,. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer sing the Suerveillance, epidemiology and End Results national cancer data registry.*Suregery* 2010; 148:1147-52.
  - 193 OlaleyeO, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne o, Wiseberg J, Black M , Mitchell D. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England 1987-2006.*Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268:899-906.
  - 194 Randolph GW, Thompson GB, Branovan DI, Tuttle RM. Treatment of thyroid cancer: 2007--a basic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(2 Suppl):S92-7.
  - 195 Sawka AM, Thephamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):3668-76
  - 196 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schulumberger M, Ladenson Pw, Sherman SI ,Et al .A comparison of recombiante human thyrotropin an thyroide hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer.*J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877-85
  - 197 Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Combinant Human TSH-

- 
- estimated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5686-90.
- 198 Shulumberger M, C.P., Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M .Circulating thyrotropin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels .*J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:513-9.
  - 199 Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1674–85.
  - 200 Thyroid. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 87-96.
  - 201 Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG.Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma.A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990 Sep; 19(3):741-60.
  - 202 Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An uptodate systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer.*Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:457.
  - 203 DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH, .Natural history, treatment, and course of papillary and follicular thyroid cancer .*J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414.
  - 204 Mazzaferri EL, Jhiang SM.Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer.*AM J Med* 1994; 97:418
  - 205 Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients.*World J Surg*. 2002 Aug; 26(8):879-85.
  - 206 Salvatori M, Perotti G, Rufini V, et al. Are there disadvantages in administering 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131I whole-body scan? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:704.
  - 207 American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Bryan R. Haugen, M.D, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, M.D. et al. *Thyroid* 2015.
  - 208 Pacini F, Shulumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce.

- 209 MJ. Schlumberger, F Pacini. The low utility of pre-therapy scans in thyroid cancer patients. *Thyroid* 19, 815-816 (2009).
- 210 Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:515.
- 211 Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM, et al. Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1785.
- 212 Salvatori M, Raffaelli M, Castaldi P, et al. Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:648.
- 213 Molinaro E, Giani C, Agate L, Biagini A, Pieruzzi L, Bianchi F, Brozzi F, Ceccarelli C, Viola D, Piaggi P, Vitti P, Pacini F, Elisei R. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity <sup>131</sup>I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):2693-700.
- 214 Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al .Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients . *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2487.
- 215 Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson Pw, Sherman SI ,Et al .A comparison of recombinant human thyrotropin an thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroide remnant or cancer.*J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877-85.
- 216 Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Combinant Human TSH-estimated serum Tg in the postsurgical folow-up of differenciaded thyroid carcinoma.*J Clin Endocrinolol Metab* 2001; 86:5686-90.
- 217 Spencer CA Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3702-3704.
- 218 Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies.*J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3104-10.
- 219 Schlumberger M, C.P. Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M .Circulating thyrotropin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels .*J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:513-9.
- 220 Chung, J.K., Park, Y.J., Kim, T.Y. et al ( 2002) Clinical significance of elevated

- 
- level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation .Clinical Endocrinology, 57, 215-221.
- 221 Kim, W.G.Yoon, J.H.Kim, W.B. et al ( 2008 ) Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin - negative patients with differentiated thyroid carcinoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 93,4683-4689.
  - 222 Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep; 90(9):5047-57.
  - 223 Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma.J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5686-90.
  - 224 Roerink SH, de Ridder M, Prins J, Huijbers A, de Wilt HJ, Marres H, Repping-Wuts H, Stikkelbroeck NM, Timmers HJ, Hermus AR, Netea-Maier RT. High level of distress in long-term survivors of thyroid carcinoma: results of rapid screening using the distress thermometer. Acta Oncol. 2013 Jan;52(1):128-37
  - 225 Buchmann L, Ashby S, Cannon RB, Hunt JP. Psychosocial distress in patients with thyroid cancer.Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Apr;152(4):644-9.
  - 226 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer.